

Chapitre 3 : NOYAU ET NUCLÉOLE

RELATIONS NUCLÉO-CYTOPLASMIQUES

NOYAU ET NUCLÉOLE - RELATIONS NUCLÉO-CYTOPLASMIQUES

I-DE LA STRUCTURE DE LA CHROMATINE À L'EXPRESSION DES GÈNES

II-DU GÈNE À LA PROTÉINE

NOYAU ET NUCLÉOLE - RELATIONS NUCLÉO-CYTOPLASMIQUES

I-DE LA STRUCTURE DE LA CHROMATINE À L'EXPRESSION DES GÈNES

NOYAU ET NUCLÉOLE - RELATIONS NUCLÉO-CYTOPLASMIQUES

I-DE LA STRUCTURE DE LA CHROMATINE À L'EXPRESSION DES GÈNES

A-Introduction

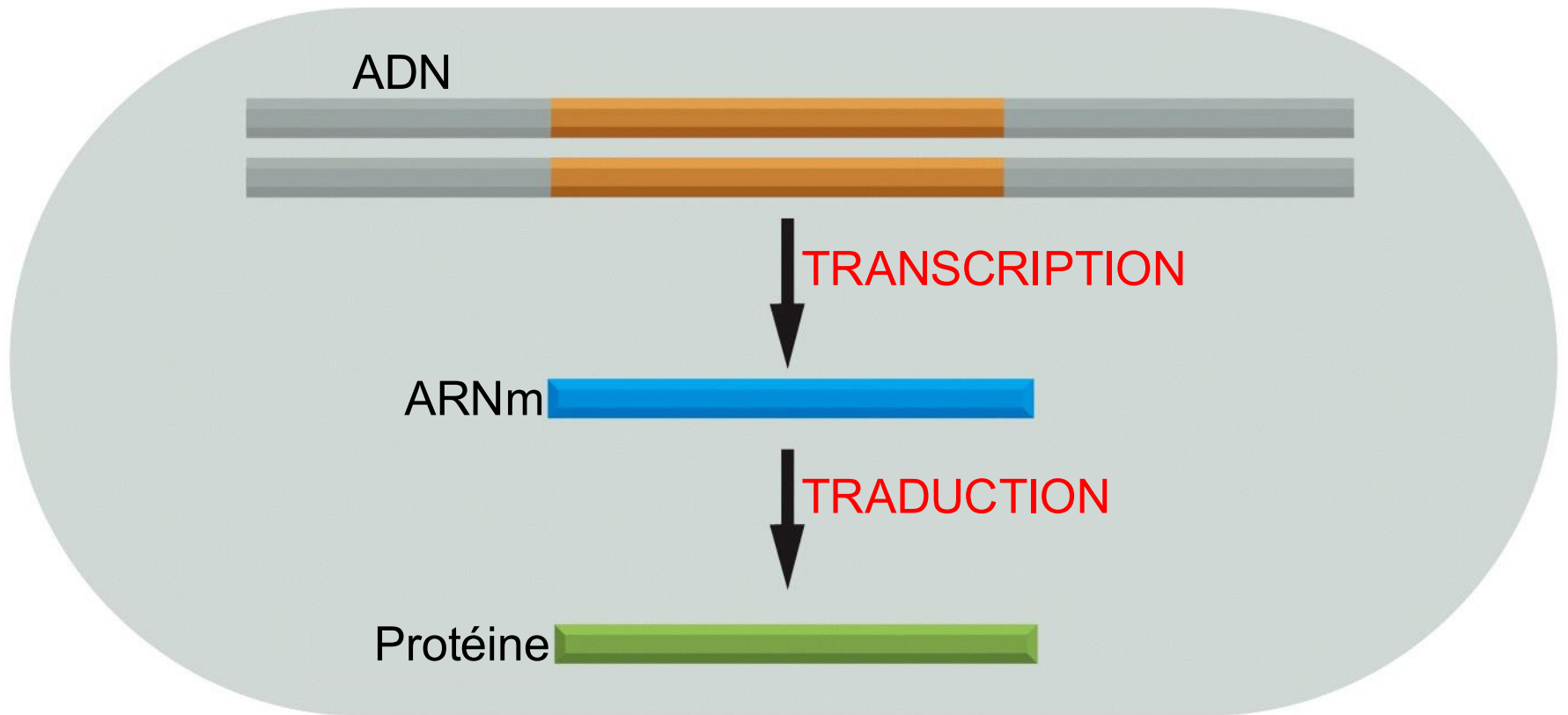
NOYAU ET NUCLÉOLE - RELATIONS NUCLÉO-CYTOPLASMIQUES

I-DE LA STRUCTURE DE LA CHROMATINE À L'EXPRESSION DES GÈNES

A-Introduction

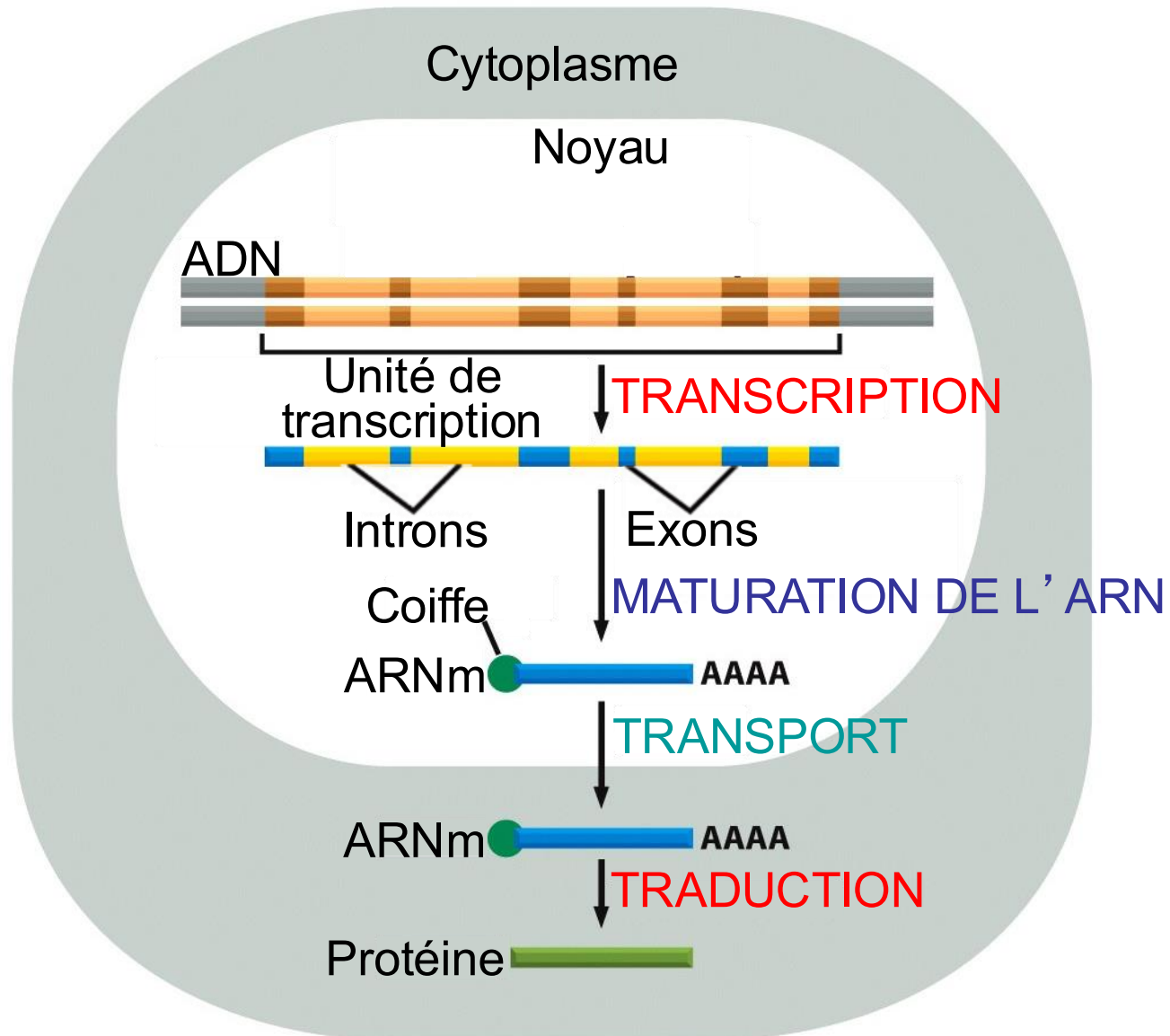
-Comment passer du génotype au phénotype ?

Cellule procaryote

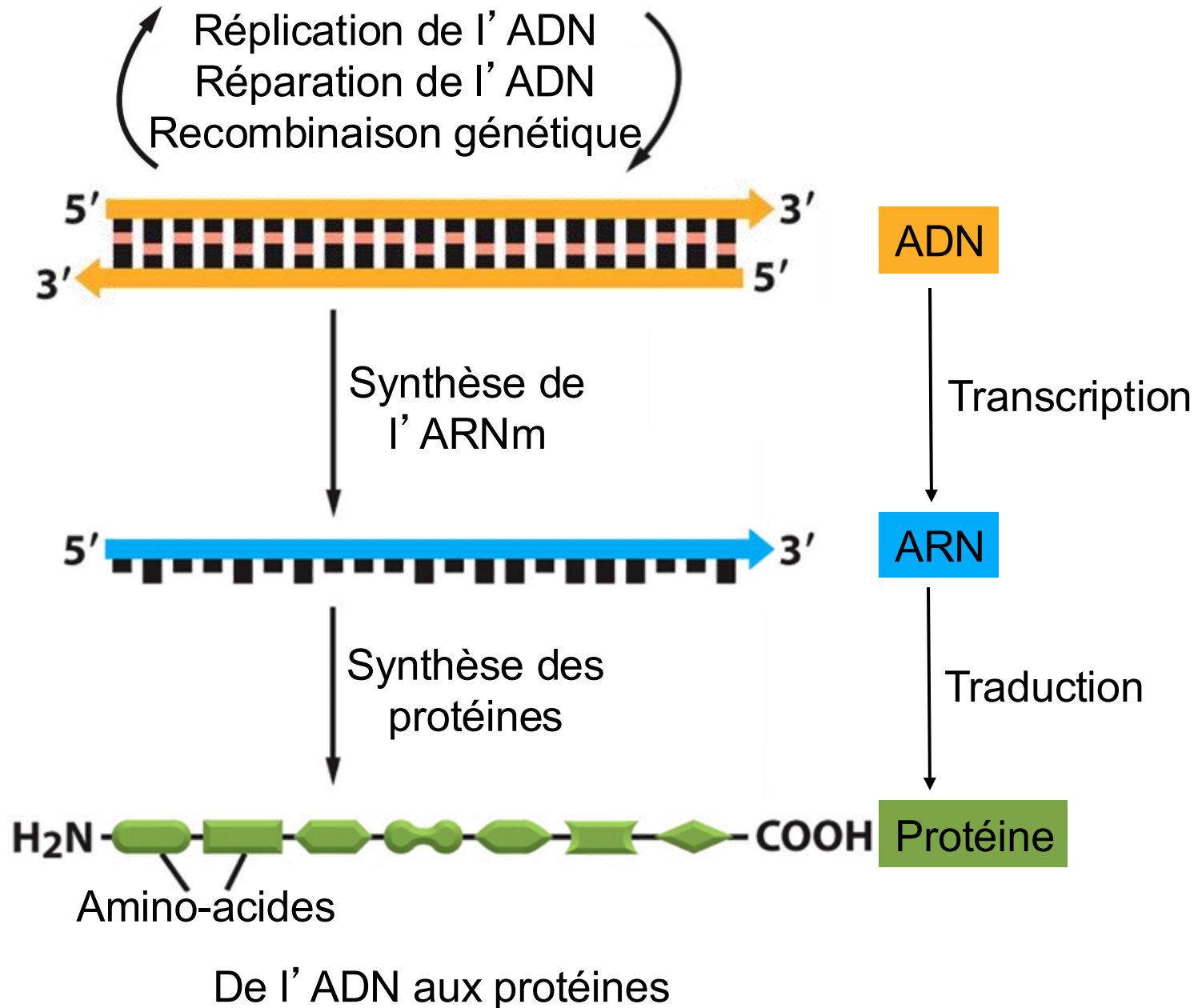


Grandes étapes qui conduisent du gène à la protéine

Cellule eucaryote



Grandes étapes qui conduisent du gène à la protéine





TRANSCRIPTION



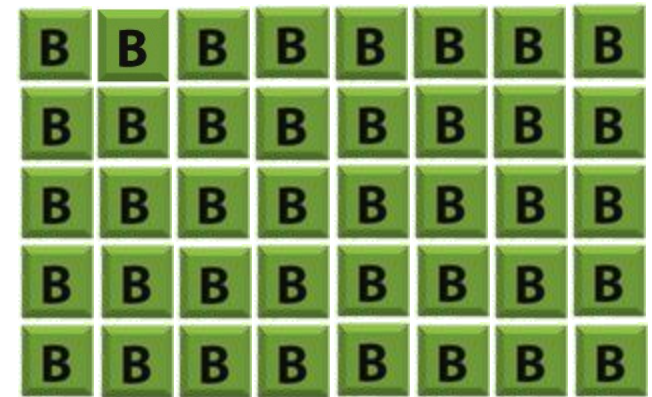
TRADUCTION



TRANSCRIPTION



TRADUCTION



Variations dans l'efficacité de l'expression génique



Transcription de l'ADN par l'ARN polymérase

NOYAU ET NUCLÉOLE - RELATIONS NUCLÉO-CYTOPLASMIQUES

I-DE LA STRUCTURE DE LA CHROMATINE À L'EXPRESSION DES GÈNES

A-Introduction

-Comment passer du génotype au phénotype ?

B-Mécanismes généraux de la transcription

- Le promoteur définit les séquences à transcrire

Promoteur : région d'ADN en amont des séquences transcrites qui comporte le site de fixation de l'ARN polymérase ainsi que les sites de fixation de protéines régulatrices de la transcription.

NOYAU ET NUCLÉOLE - RELATIONS NUCLÉO-CYTOPLASMIQUES

I-DE LA STRUCTURE DE LA CHROMATINE À L'EXPRESSION DES GÈNES

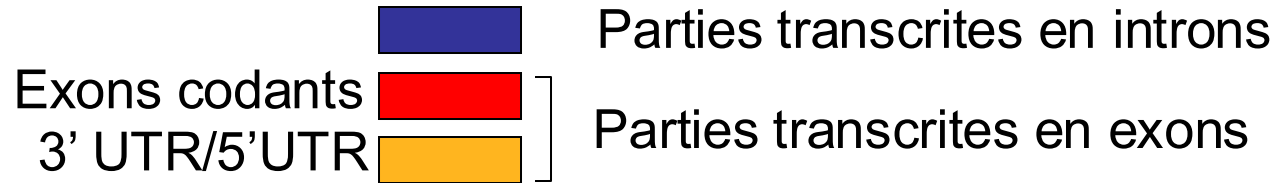
A-Introduction

-Comment passer du génotype au phénotype ?

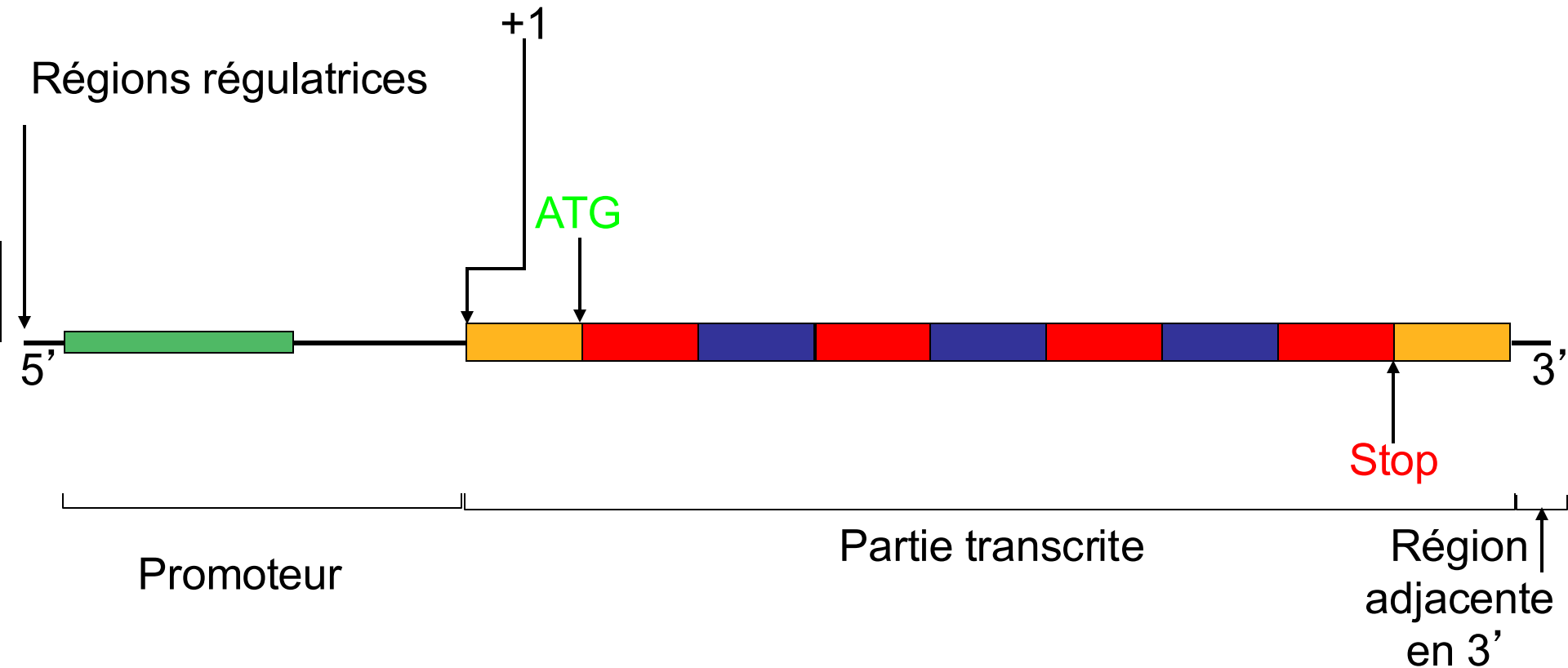
B-Mécanismes généraux de la transcription

- Le promoteur définit les séquences à transcrire
- Les facteurs de transcription: des protéines qui recrutent l'ARN polymérase sur les promoteurs

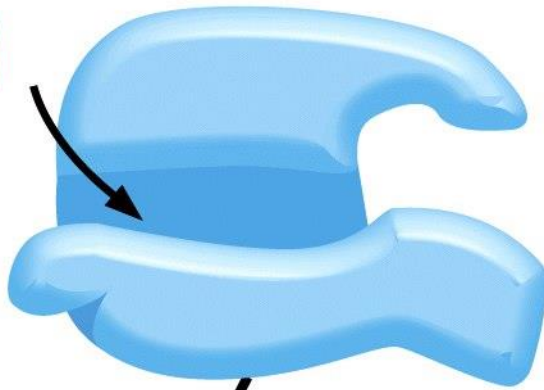
Anatomie du gène d'une protéine



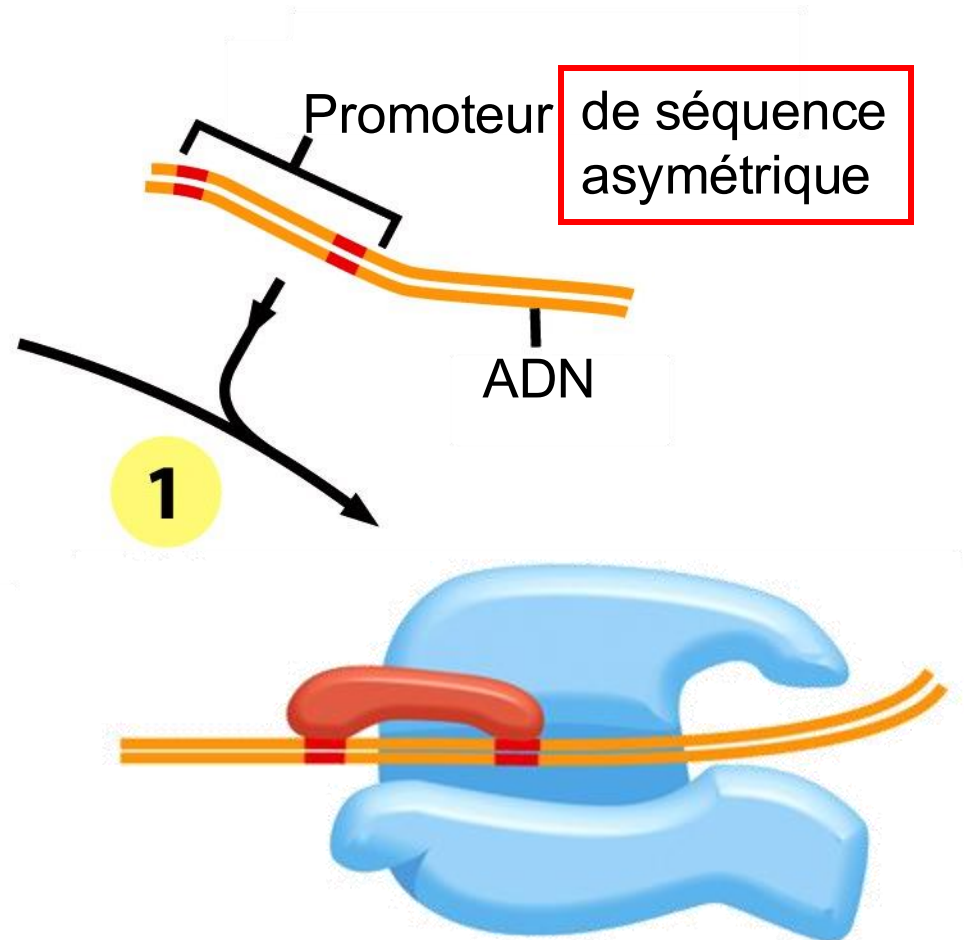
UTR: régions transcrites non traduites (Untranslated Regions)



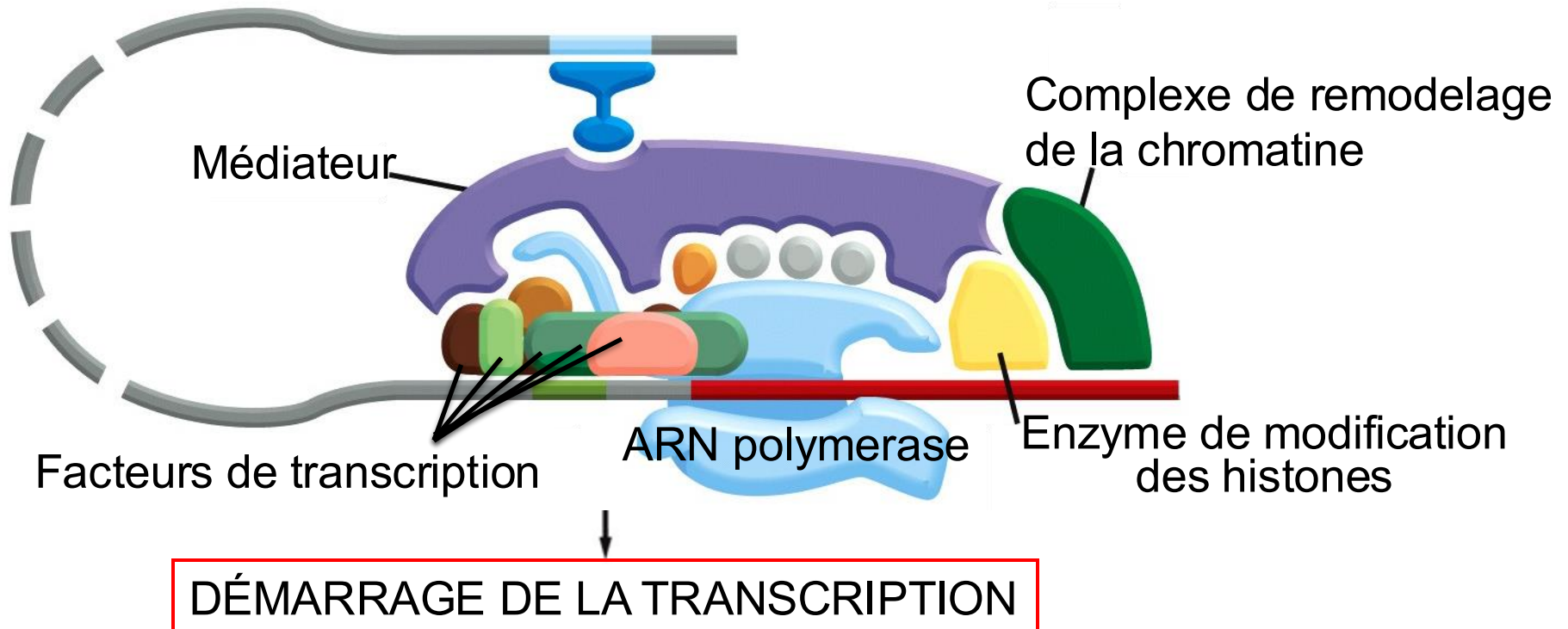
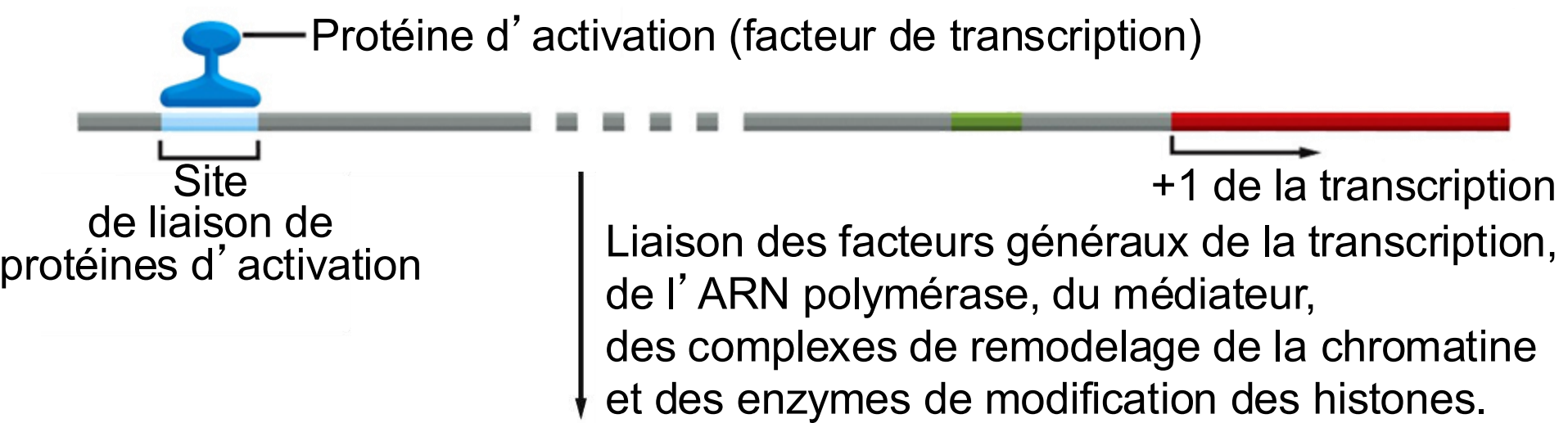
Facteur σ



ARN polymérase



Cycle de transcription par une ARN polymérase de bactérie



Amorçage de la transcription par l'ARN polymérase II

NOYAU ET NUCLÉOLE - RELATIONS NUCLÉO-CYTOPLASMIQUES

I-DE LA STRUCTURE DE LA CHROMATINE À L'EXPRESSION DES GÈNES

A-Introduction

-Comment passer du génotype au phénotype ?

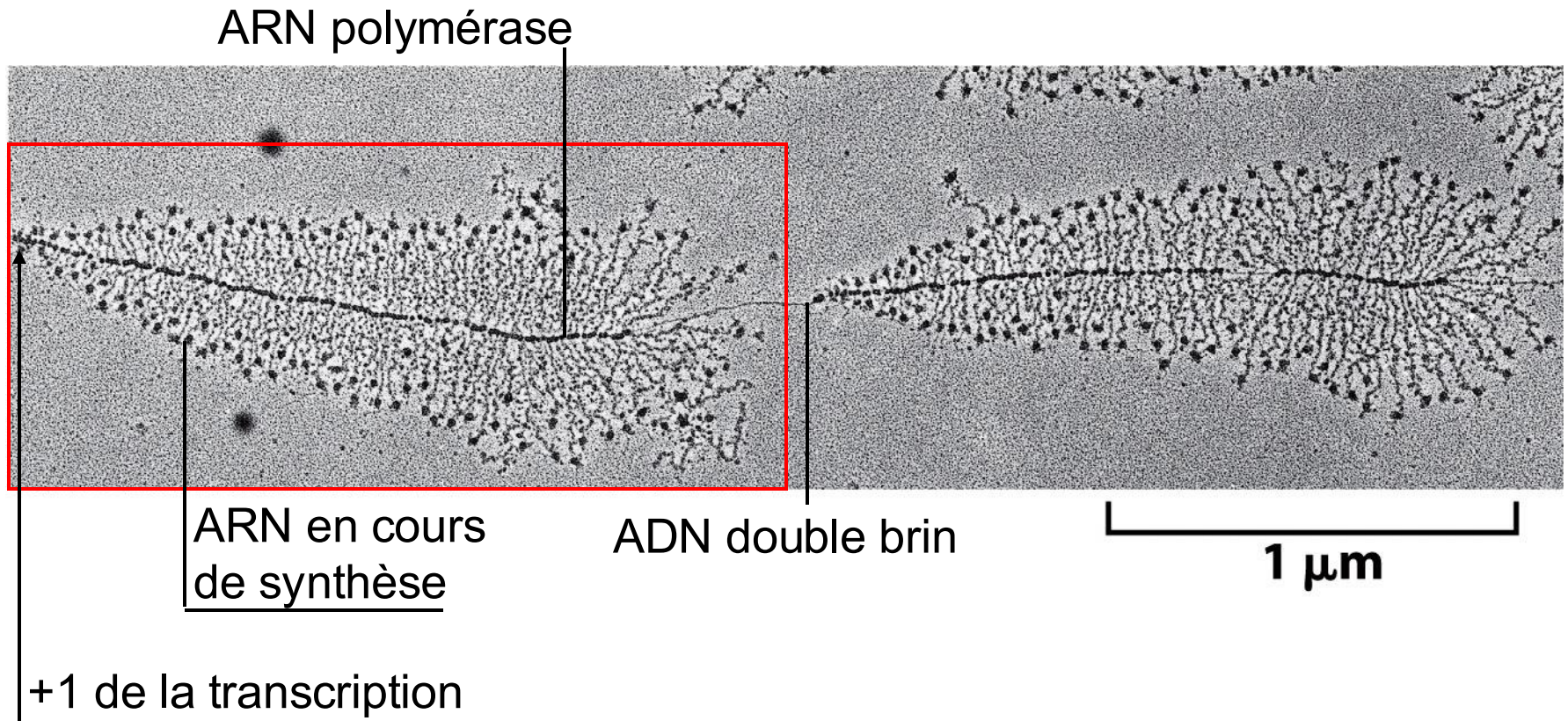
B-Mécanismes généraux de la transcription

- Le promoteur définit les séquences à transcrire

- Les facteurs de transcription: des protéines qui recrutent l'ARN polymérase sur les promoteurs

- Unité de transcription = segment d'ADN transcrit

Sens de la transcription →



Une unité de transcription

C-Trois sortes de transcription chez les eucaryotes

Trois groupes de gènes : type I, type II et type III

transcrits par trois sortes de polymérase

TYPE D'ARN POLYMÉRASE	GÈNES TRANSCRITS
ARN polymérase de type I (ou Pol I)	Gènes des ARN des ribosomes (ARNr) 5,8 S, 18 S et 28 S
ARN polymérase de type II (ou Pol II)	Gènes des protéines, des snoARN, des miARN, des siARN et de certains snARN
ARN polymérase de type III (ou Pol III)	Gènes des ARNt, de l'ARNr 5 S, de certains snARN et d'autres petits ARN

sno = « small nucleolar »

sn = « small nuclear »

ARNr = ARN des ribosomes

mi = « micro »

si = « small interfering »

ARNt = ARN de transfert

C-Trois sortes de transcription chez les eucaryotes

Trois groupes de gènes : type I, type II et type III

transcrits par trois sortes de polymérase

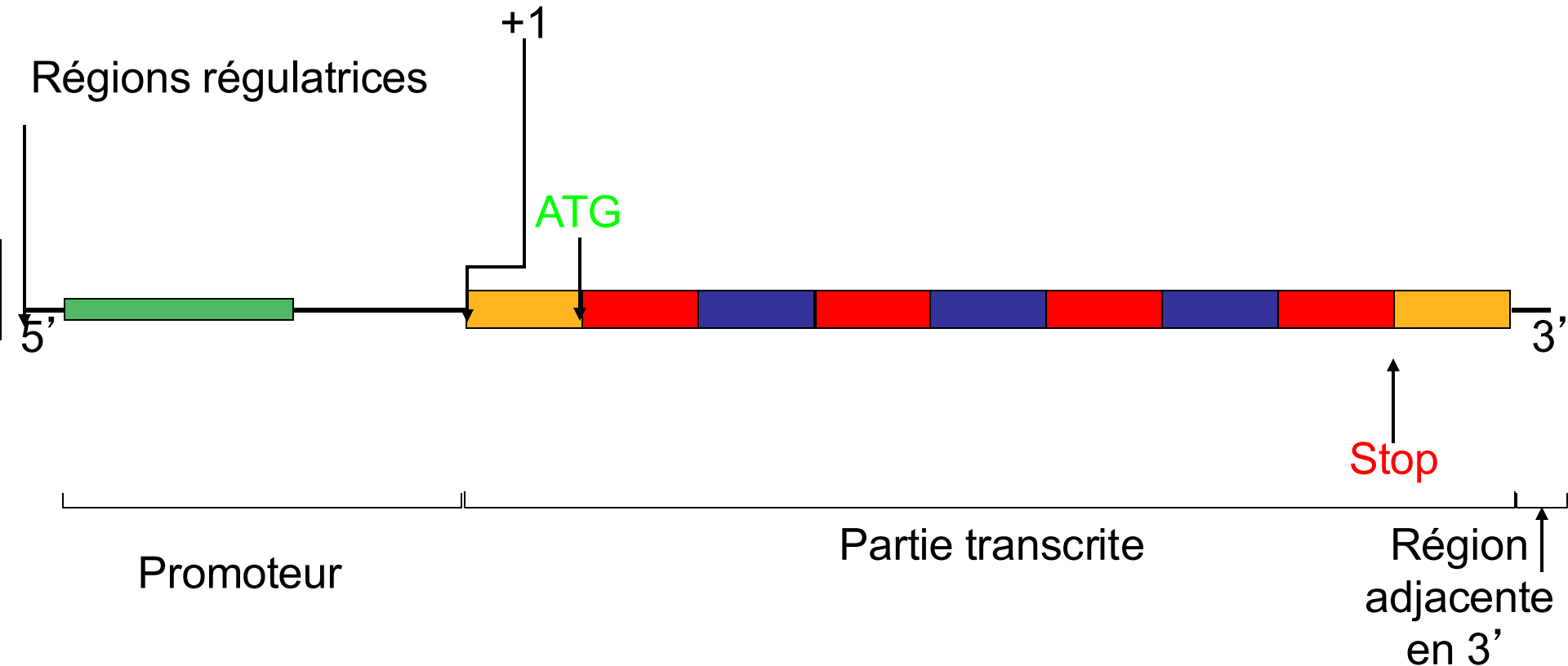
D- Maturation des ARN codant les protéines (ARN de type II)

Anatomie du gène d'une protéine (Transcrit par l'ARN polymérase II)

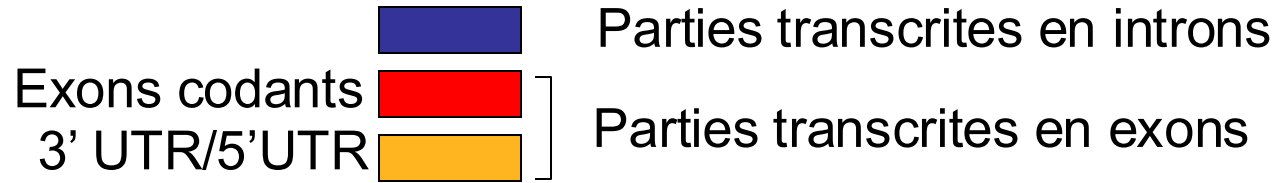
Exons codants
3' UTR/5' UTR

Parties transcrites en introns
Parties transcrites en exons

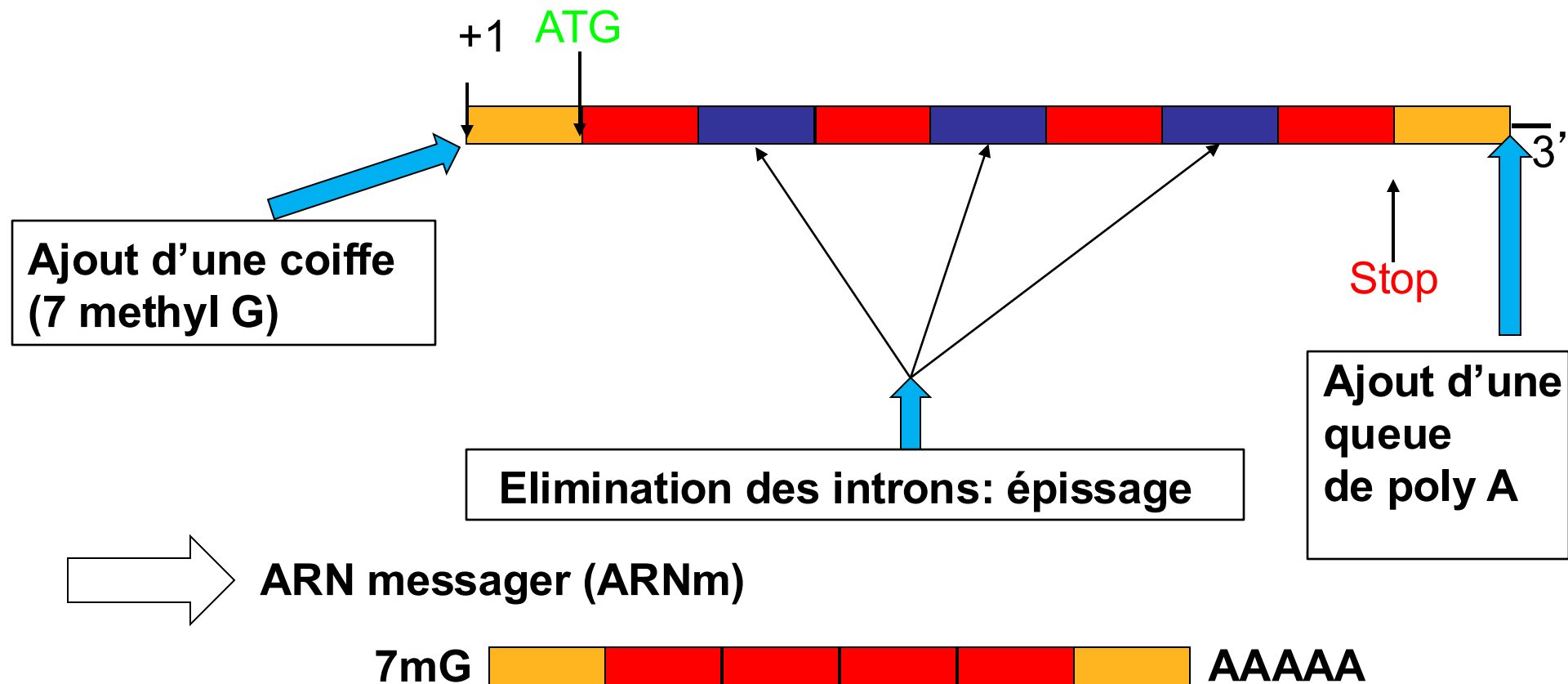
UTR: régions transcrites non traduites (Untranslated Regions)



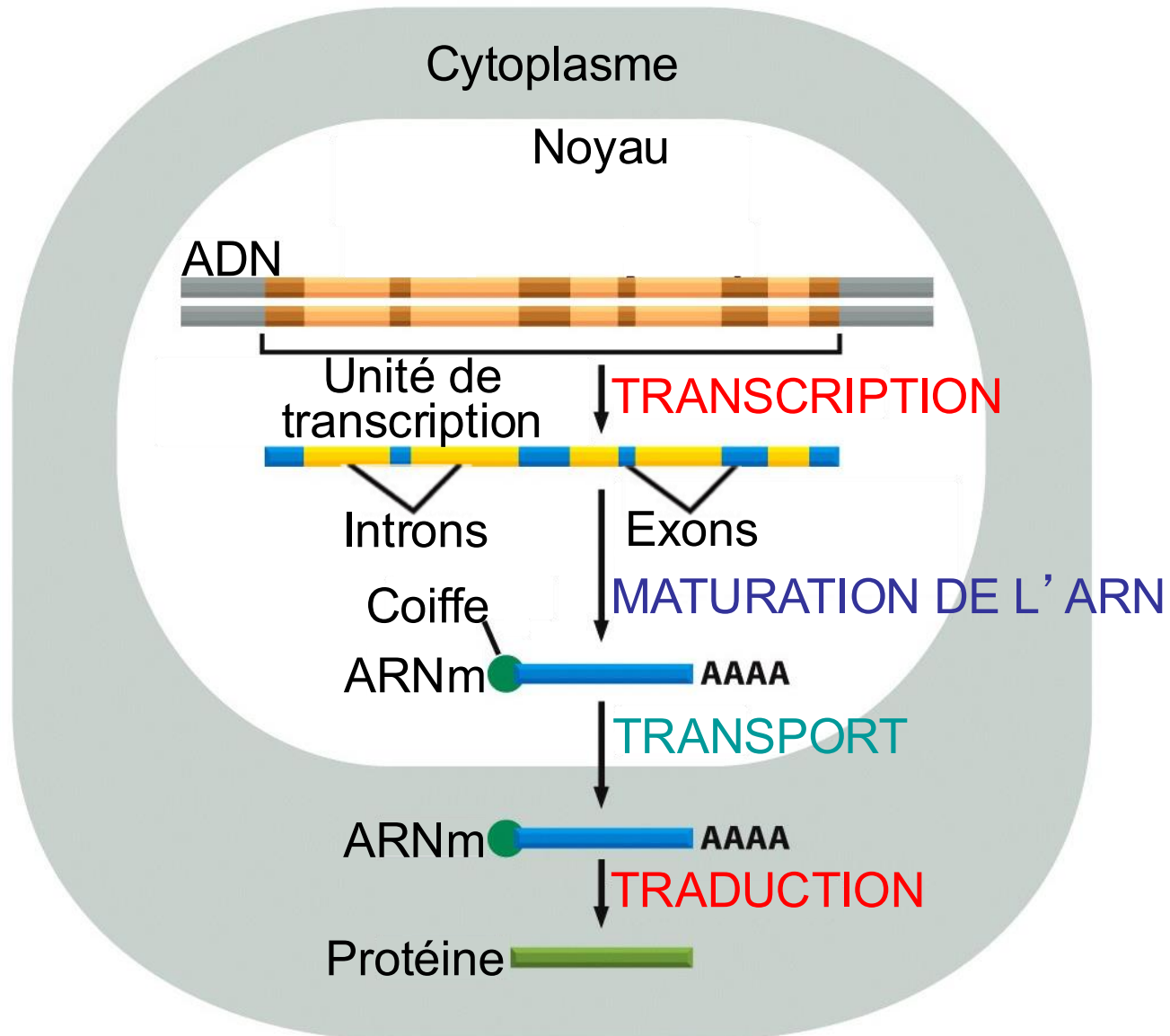
Maturation des ARN de protéine en ARN messenger



UTR: régions transcrites non traduites (Untranslated Regions)



Cellule eucaryote



Grandes étapes qui conduisent du gène à la protéine

Définitions

snRNA = « small nuclear RNA »

soit « petit ARN nucléaire »

snRNP = « small nuclear ribonucleoprotein »

soit « petite ribonucléoprotéine nucléaire » (250.000 Da environ)

hnRNP = « heterogeneous nuclear ribonucleoprotein particle »

soit « particule ribonucléoprotéique nucléaire hétérogène » (Ø 20 nm)

Le complexe d'épissage (« spliceosome ») est formé de toutes les snRNP nécessaires à l'exécution complète de l'épissage.

Protéines Sm = protéines des snRNP

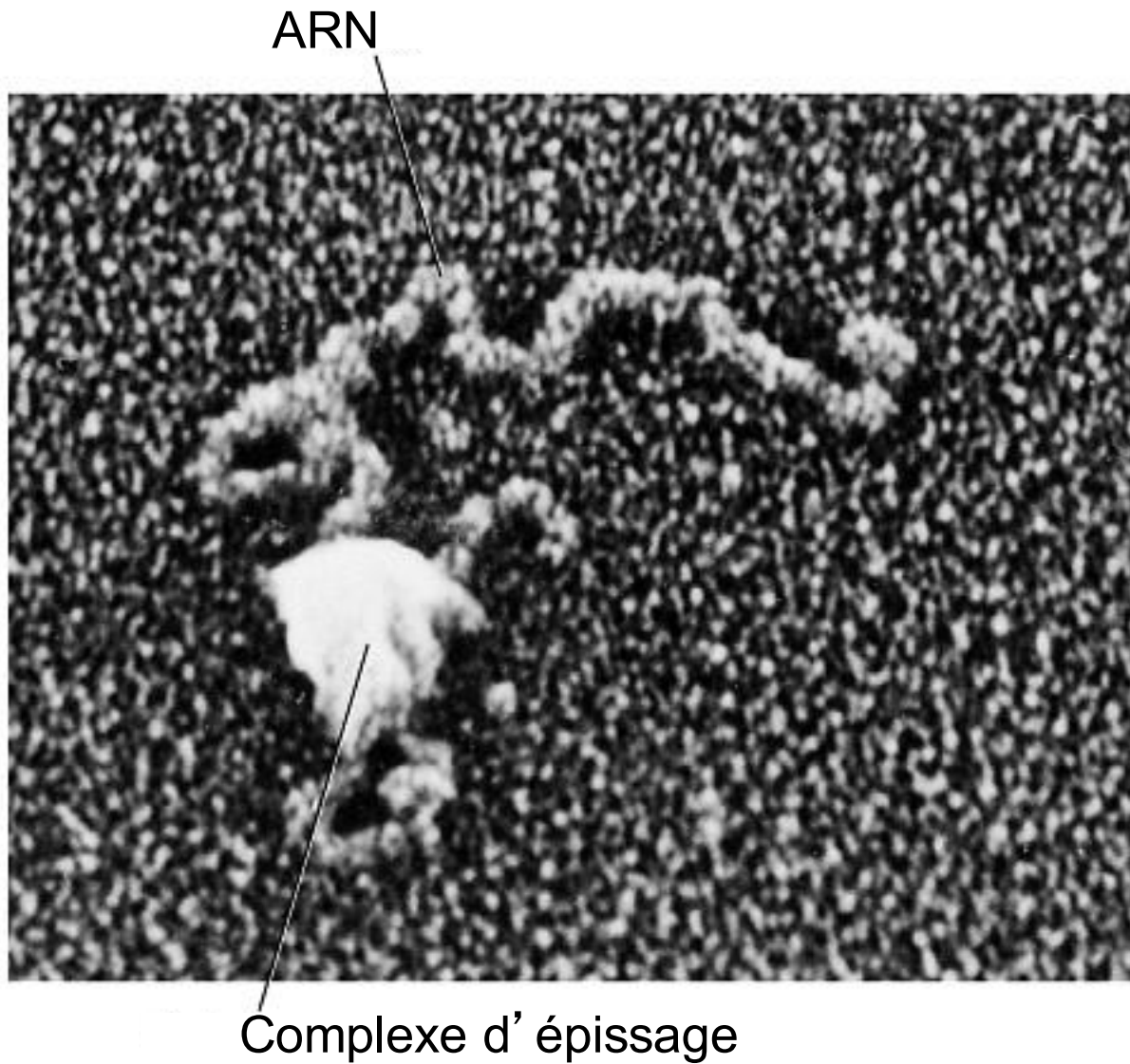
Protéines Sm et anticorps anti-Sm

Anticorps anti-Sm présents dans le sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé.

Lupus érythémateux : maladie auto-immune. Affection de la peau d'origine non tuberculeuse, dont les lésions ressemblent à celles du lupus tuberculeux qui est une maladie de la peau, à tendance envahissante et ulcéral.

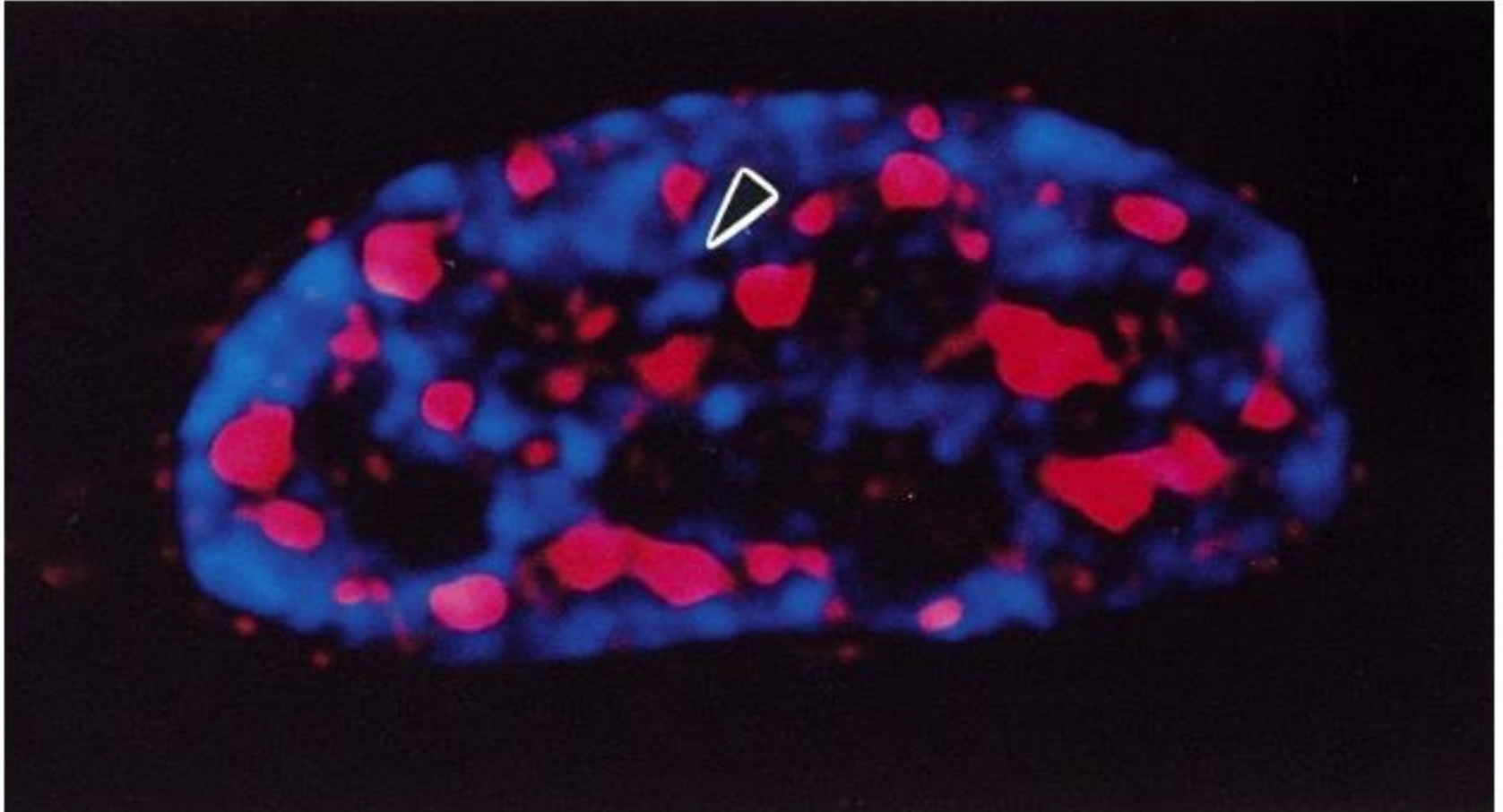
Protéines Sm = protéines des snRNP

Sm pour « Smith », qui était le nom du premier patient dans le sérum duquel les premiers anticorps anti-Sm ont été mis en évidence.



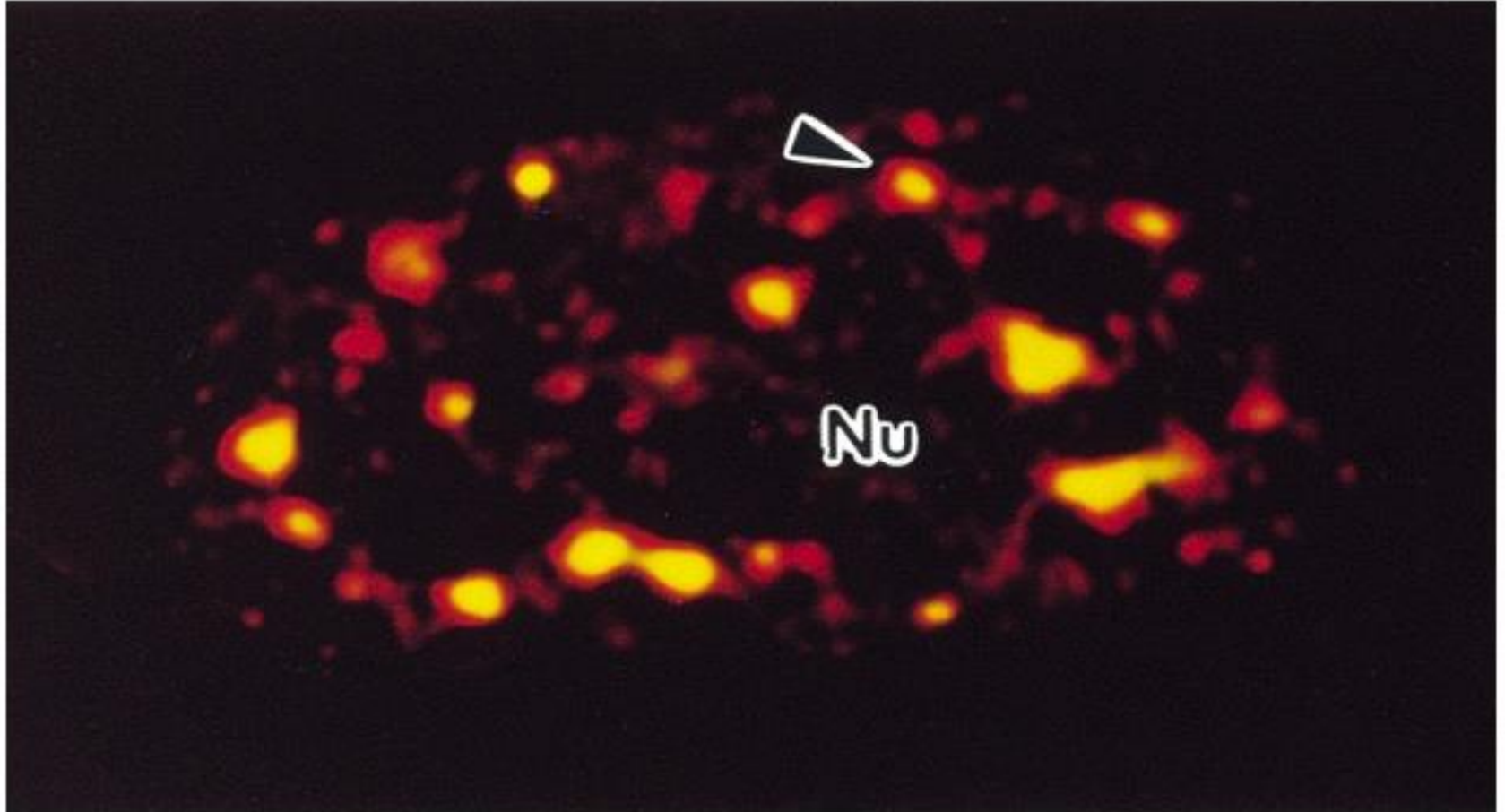
Complexe d'épissage associé à l'ARN vu au ME

Poly dT marqué en rouge par la rhodamine, hybridé au poly A
ADN marqué au DAPI (4' -6' -diamidino-2-phenylindol)



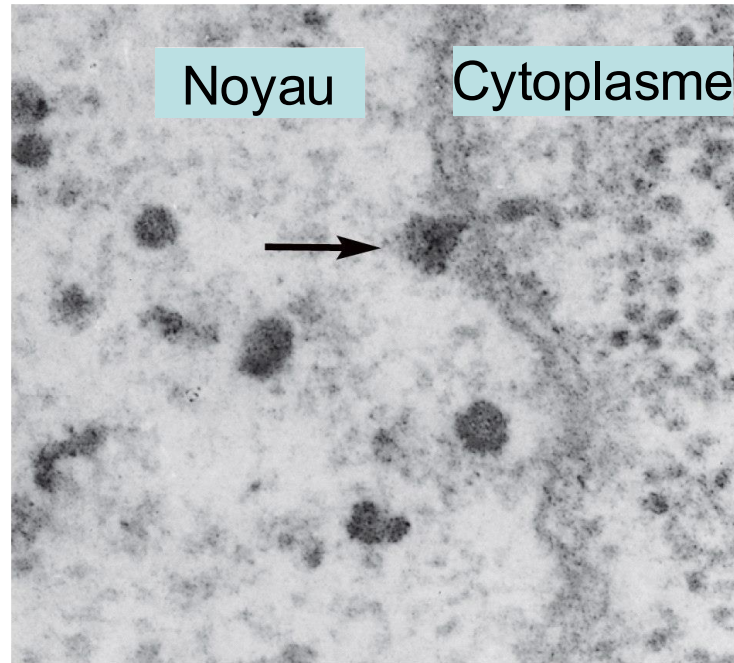
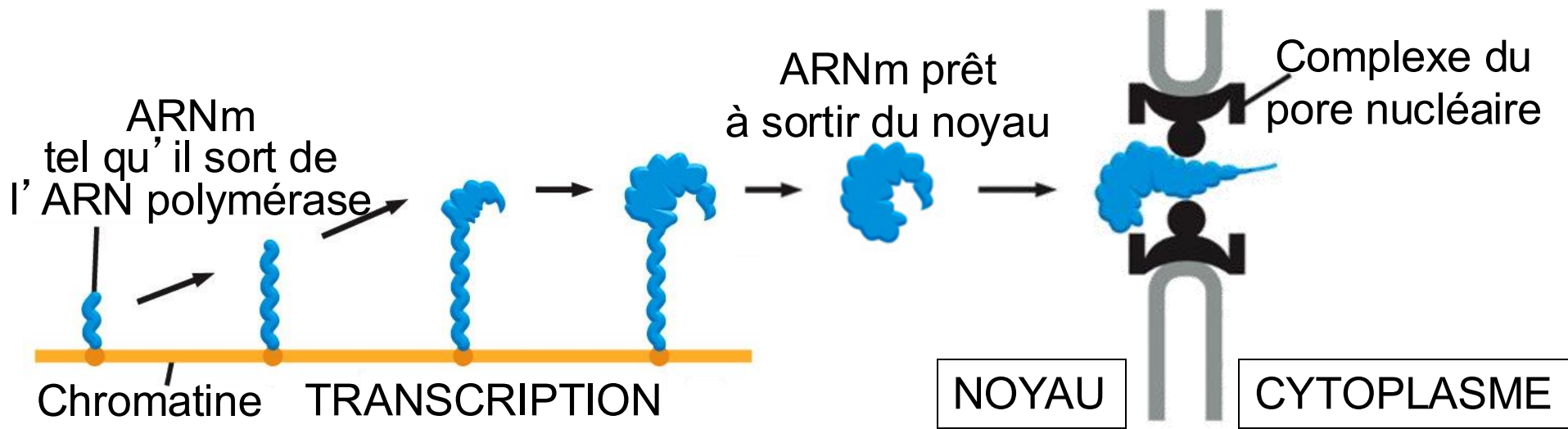
Localisation de l'ARN polyadénylé et de l'ADN
dans le noyau d'un fibroblaste de mammifère
(reconstruction après numérisation de l'image obtenue en microscopie confocale)

Poly dT marqué en rouge par la rhodamine, hybridé au poly A
Protéine majeure du complexe d' épissage révélée en vert par IF
Rouge + vert = jaune



Co-localisation de l' ARN polyadénylé et des facteurs d' épissage
dans le noyau d' un fibroblaste de mammifère

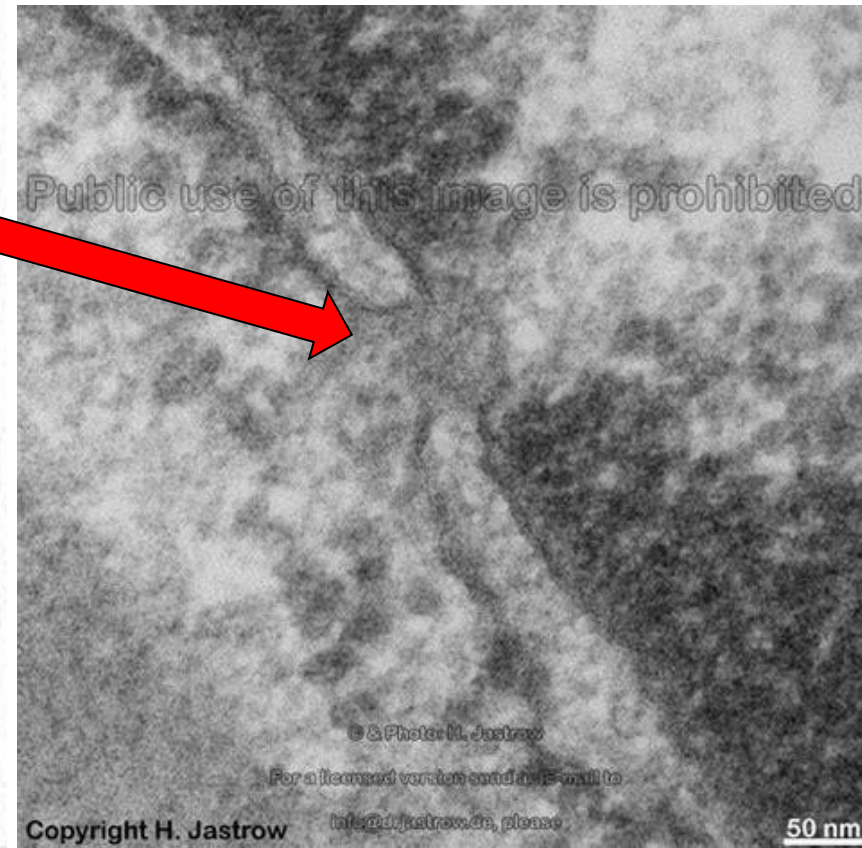
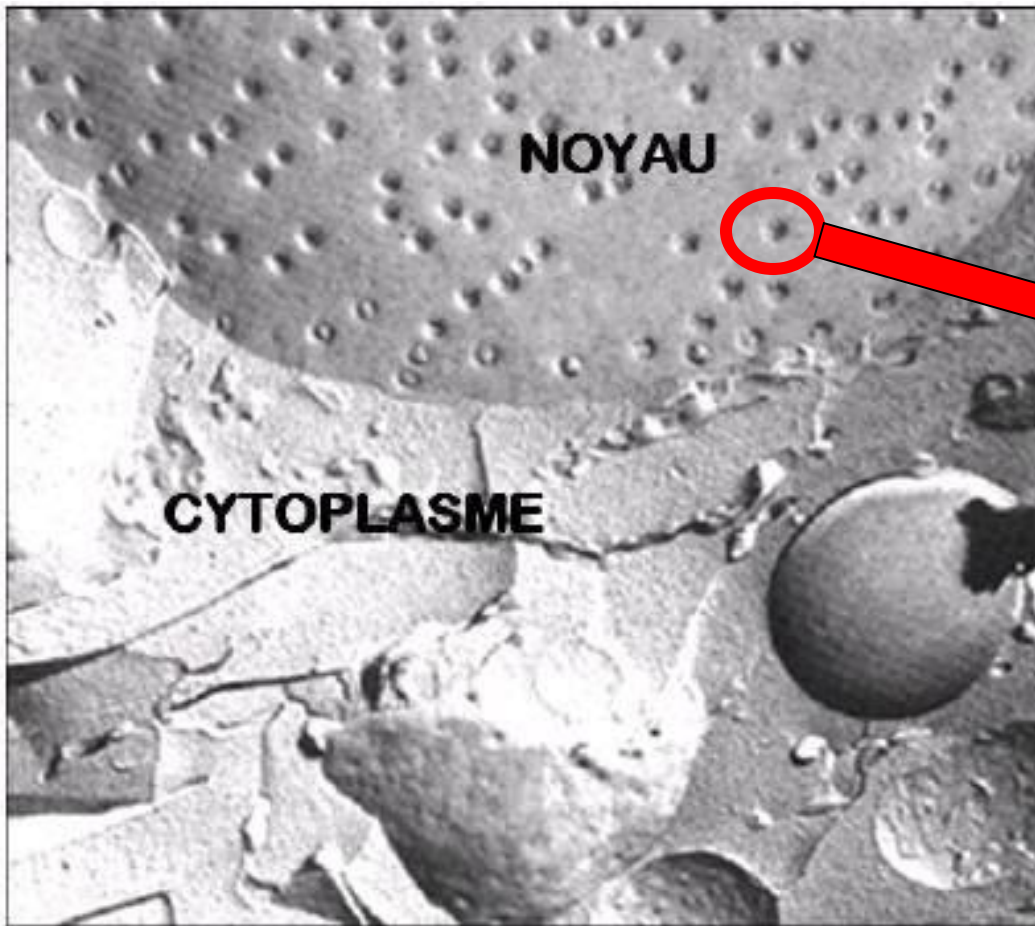
(reconstruction après numérisation de l'image obtenue en microscopie confocale)

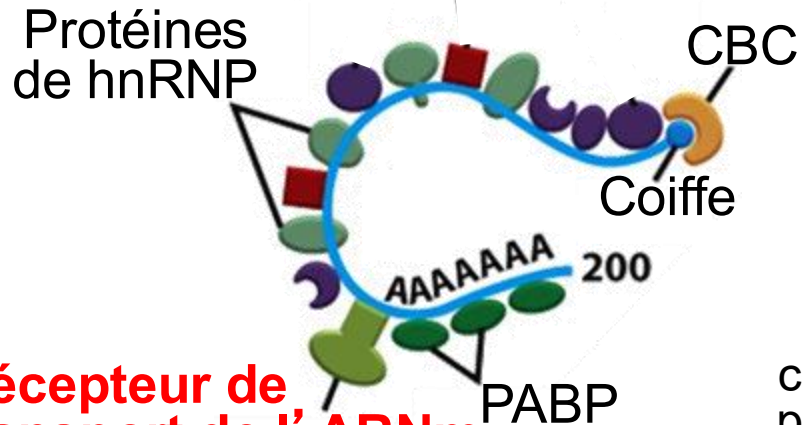


200 nm

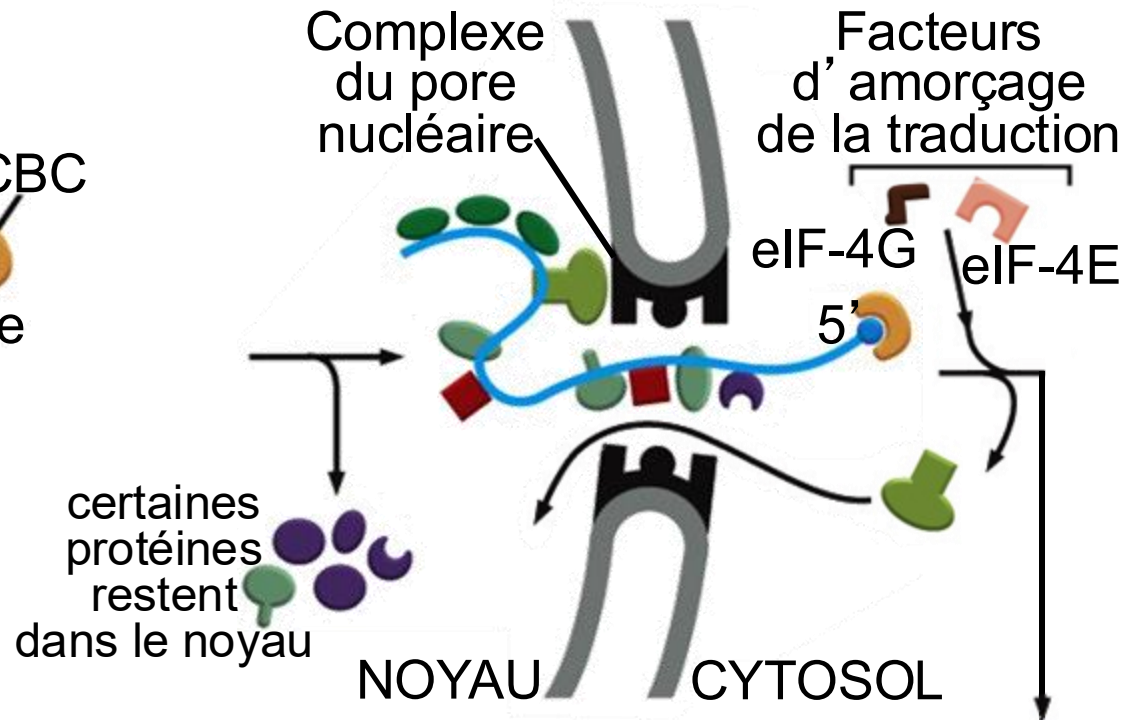
Transport de l'ARNm
(anneau de Balbiani de la glande salivaire d'un moucheron)

Pores nucléaires visualisés en microscopie électronique



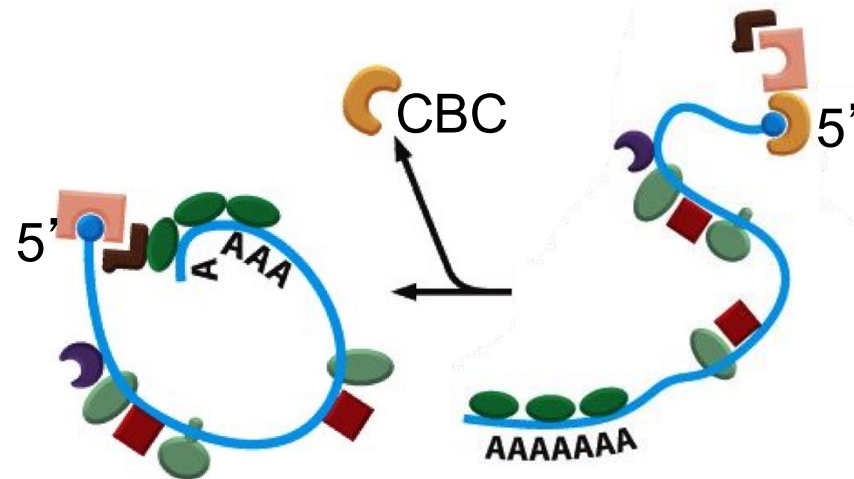


Récepteur de transport de l'ARNm hors du noyau



CBC = « Cap Binding Complex »
PABP = « Poly A-Binding Protein »

TRADUCTION



Transport de l'ARNm du noyau vers le cytoplasme

E- Synthèse des ARN de transfert et des ARN 5 S et 7 S (ARN de type III)

ARN 5 S : un des ARN du ribosome (ARNr), de 120 nucléotides, qui entre dans la composition de la grande sous-unité (60 S), associé à 45 protéines et à deux autres ARNr, l'ARN 28 S et l'ARN 5,8 S qui, eux, sont synthétisés par l'ARN polymérase I.

ARN 7 S : ARN de 305 nucléotides qui entre dans la composition de la SRP (« **S**ignal **R**ecognition **P**article ») associée à six protéines. SRP :
-interagit avec une séquence peptidique de signalisation (« signal peptide ») présente dans une chaîne polypeptidique en cours de synthèse et
-dirige le polypeptide et son ribosome associé vers le réticulum endoplasmique (RE), ce qui permet le passage de la protéine en cours de synthèse à travers la membrane de ce RE.

F-Synthèse et maturation des ARN de type I (ARN ribosomiques sauf 5S)

Le **svedberg**, de symbole **S**, est une unité de mesure du taux de sédimentation d'une particule centrifugée.

Surtout utilisée en biologie pour caractériser la taille des ARN et des ribosomes

Elle fut nommée ainsi en l'honneur du chimiste et physicien suédois Theodor Svedberg (1884-1971), lauréat du prix Nobel de chimie en 1926 pour ses travaux en chimie des colloïdes et son invention de l'ultracentrifugeuse.



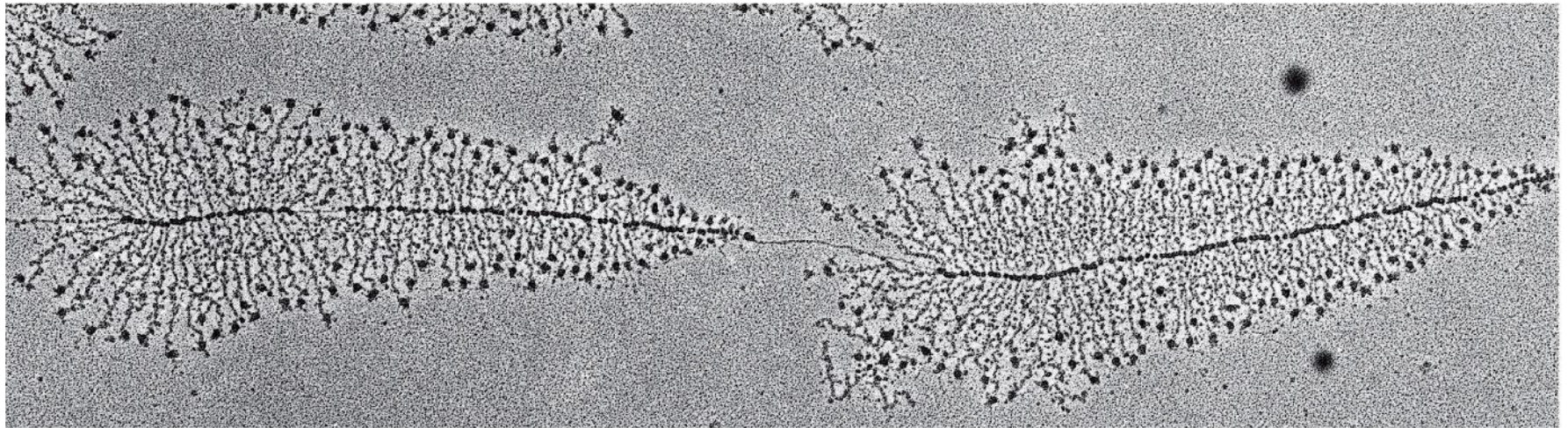
F-Synthèse et maturation des ARN de type I (ARN ribosomiques sauf 5S)

1-Organisation en tandem des gènes des ARNr



2 μm

Organisation en tandem des gènes du précurseur 45 S des ARNr
(200 gènes d' ARNr par génome haploïde chez l'être humain)



1 μm

Image en « arbre de Noël » du précurseur de 45 S des ARNr

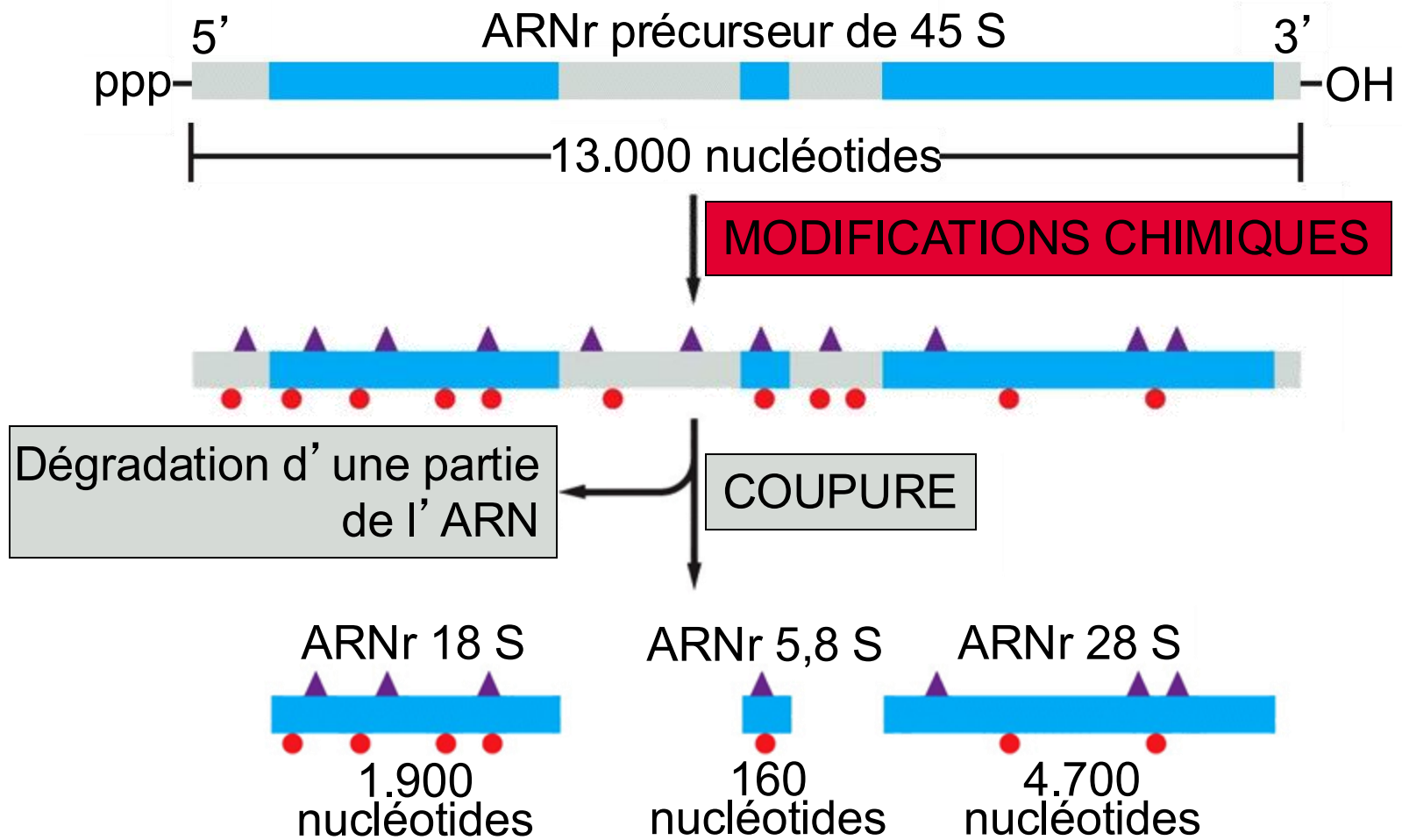
À chaque division, la cellule doit construire 10 millions de ribosomes pour assurer la synthèse des protéines.

Comme il y a 400 gènes d'ARN 45 S par génome diploïde, chaque unité de transcription est transcrite 25.000 fois pour fabriquer 10 millions de ribosomes.

F-Synthèse et maturation des ARN de type I (ARN ribosomiques sauf 5S)

1-Organisation en tandem des gènes des ARNr

2-Synthèse d'un précurseur de 45 S par l'ARN pol I en 3 min



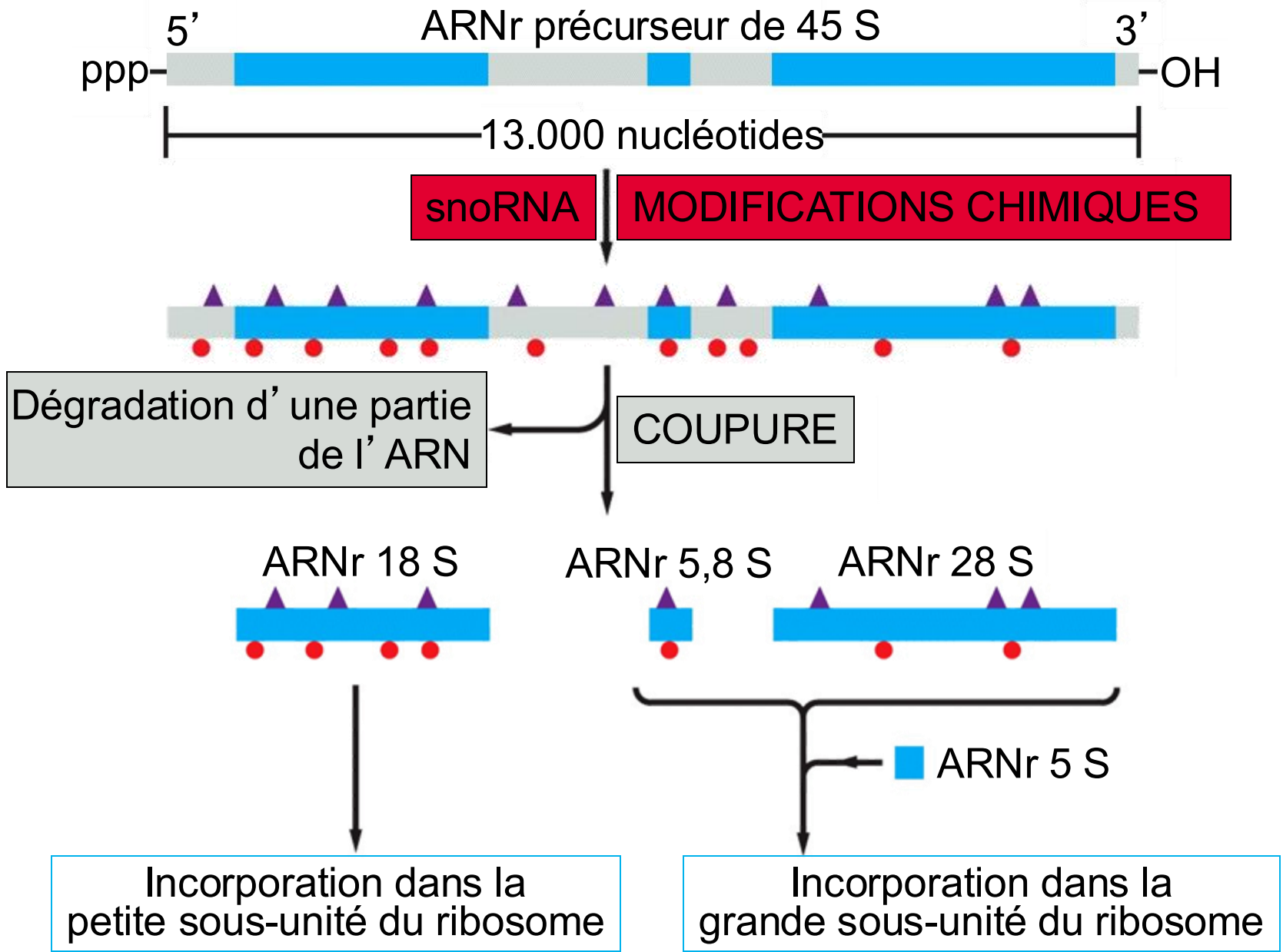
Synthèse et maturation du précurseur de 45S des ARNr 18S, 5,8S et 28S

F-Synthèse et maturation des ARNr par l'ARN polymérase I (ARN 5 S exclu)

1-Organisation en tandem des gènes des ARNr

2-Synthèse d'un précurseur de 45 S par l'ARN pol I en 3 min

3-Du 45 S aux ARNr 18 S, 5,8 S et 28 S assemblés dans le ribosome



Assemblage des ARNr 18 S, 5,8 S et 28 S après maturation du précurseur de 45 S

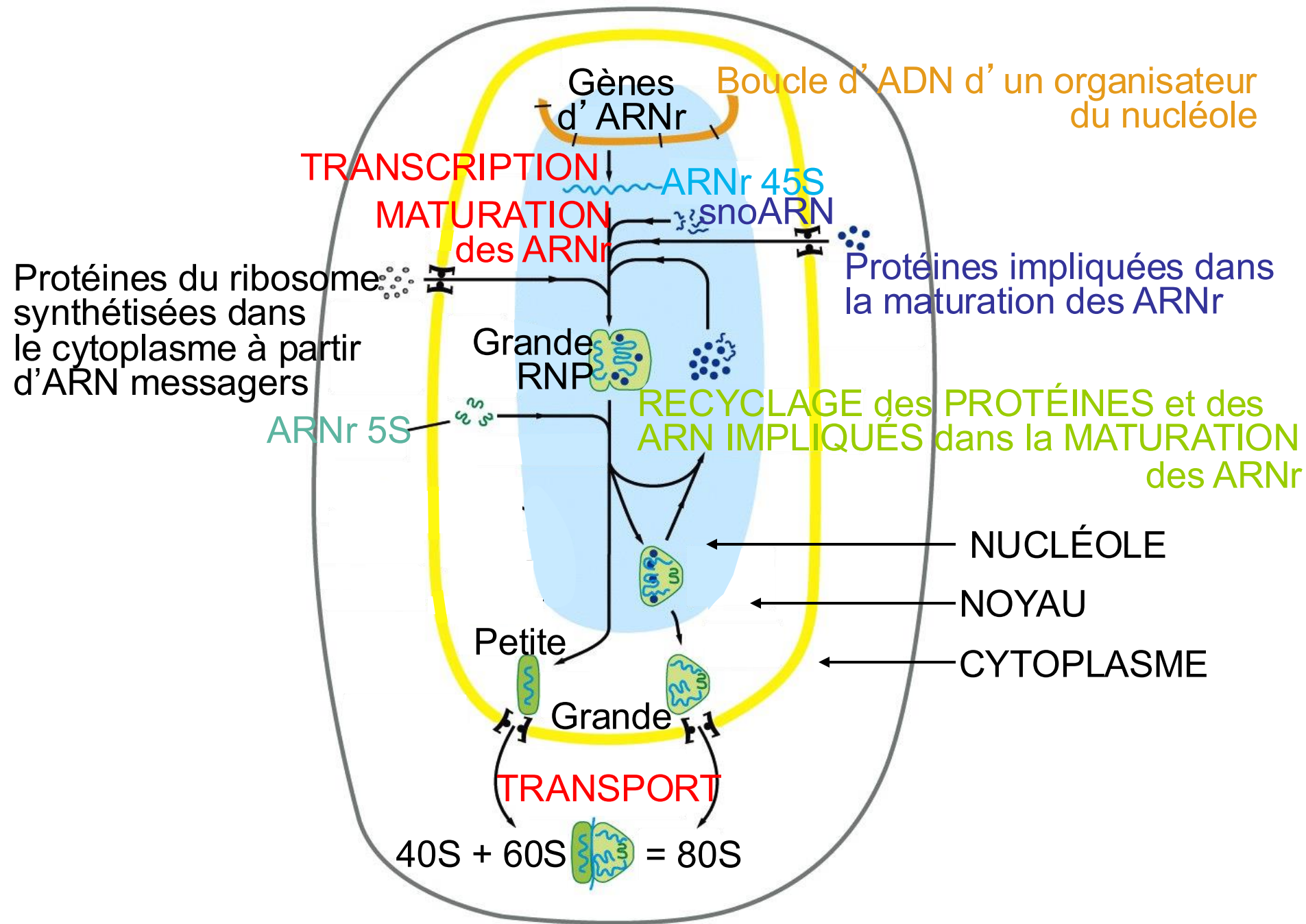
F-Synthèse et maturation des ARN de type I (ARN ribosomiques sauf 5S)

1-Organisation en tandem des gènes des ARNr

2-Synthèse d'un précurseur de 45 S par l'ARN pol I en 3 min

3- Du 45 S aux ARNr 18 S, 5,8 S et 28 S assemblés dans le ribosome

4-Fabrication des ribosomes dans le nucléole, grâce à des snoRNP et d'autres protéines



Fonction du nucléole dans l'assemblage du ribosome et d'autres RNP

F-Synthèse et maturation des ARNr par l'ARN polymérase I (ARN 5 S exclu)

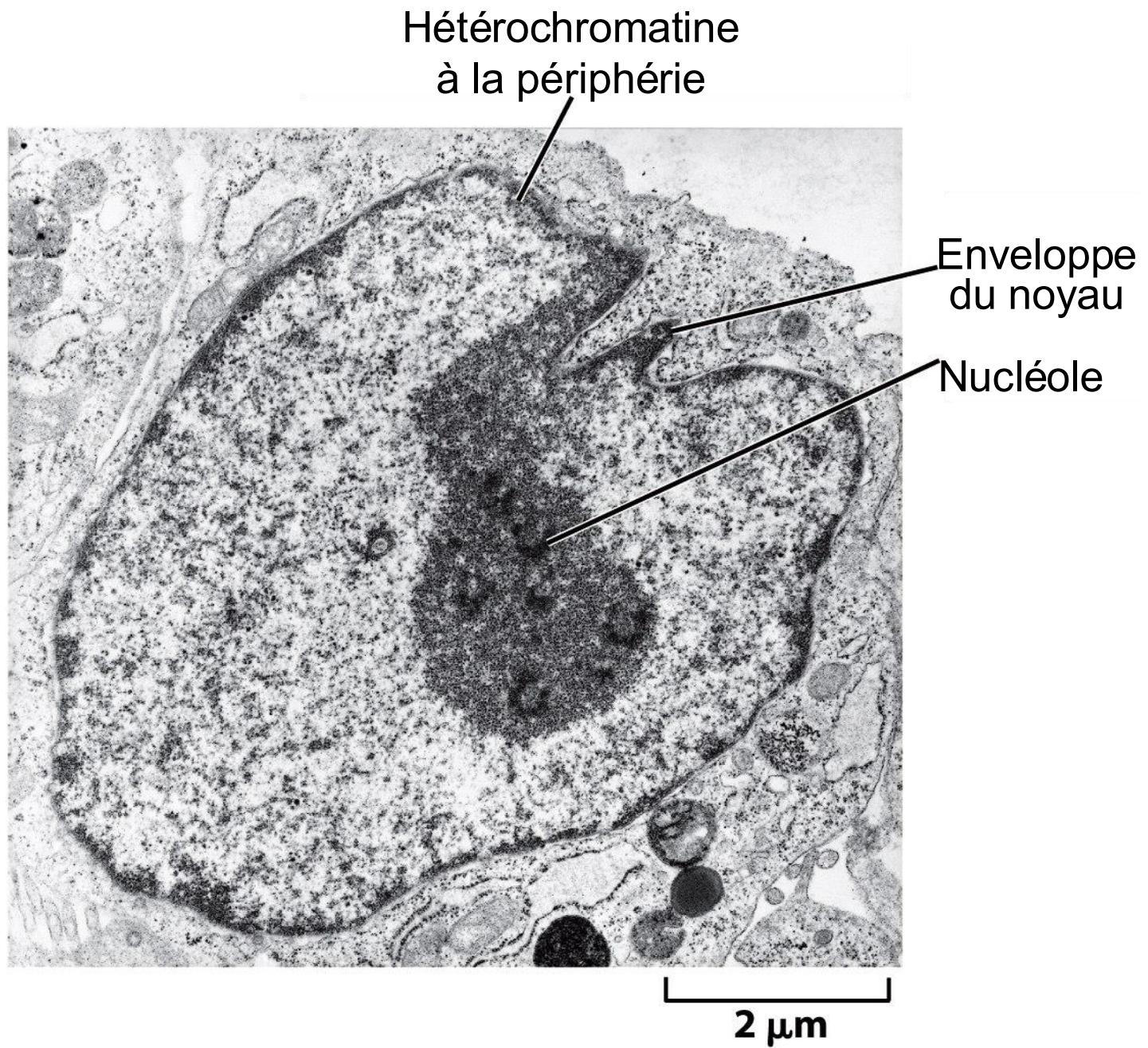
1-Organisation en tandem des gènes des ARNr

2-Synthèse d'un précurseur de 45 S par l'ARN pol I en 3 min

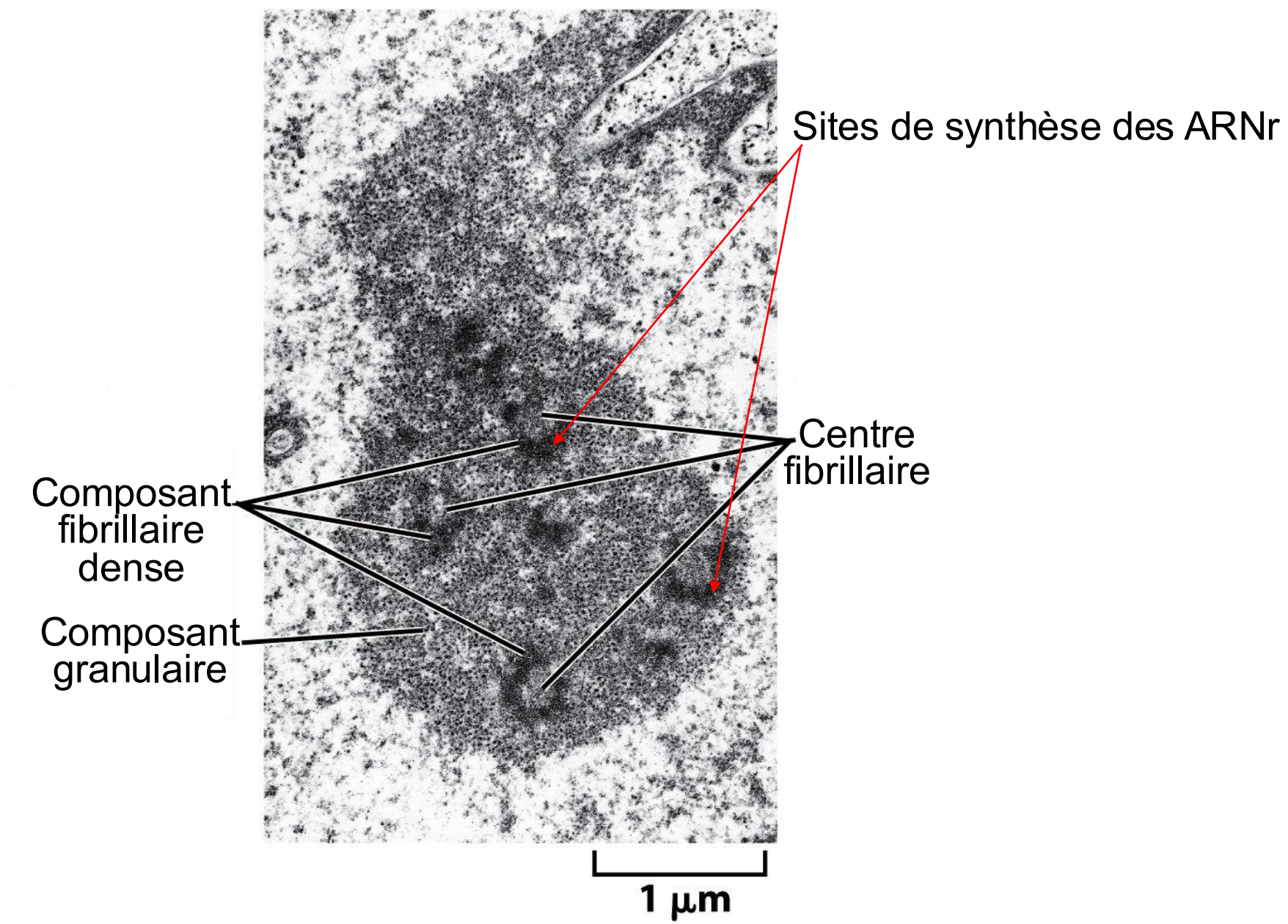
3- Du 45 S aux ARNr 18 S, 5,8 S et 28 S assemblés dans le ribosome

4-Fabrication des ribosomes dans le nucléole, grâce à des snoRNP et d'autres protéines (10 à 30 min pour les 40S et 30 à 60 min pour les 60 S)

5-Organisation des nucléoles en sous-compartiments du noyau



Structure générale du nucléole au sein du noyau (ME)



Structure générale du nucléole au sein du noyau (ME)
qui montre trois zones distinctes

F-Synthèse et maturation des ARNr par l'ARN polymérase I (ARN 5 S exclu)

1-Organisation en tandem des gènes des ARNr

2-Synthèse d'un précurseur de 45 S par l'ARN pol I en 3 min

3-Du 45 S aux ARNr 18 S, 5,8 S et 28 S assemblés dans le ribosome

4-Fabrication des ribosomes dans le nucléole, grâce à des snoRNP et d'autres protéines (10 à 30 min pour les 40S et 30 à 60 min pour les 60 S)

5-Organisation des nucléoles en sous-compartiments du noyau

G-Conclusions

F-Synthèse et maturation des ARNr par l'ARN polymérase I (ARN 5 S exclu)

1-Organisation en tandem des gènes des ARNr

2-Synthèse d'un précurseur de 45 S par l'ARN pol I en 3 min

3-Du 45 S aux ARNr 18 S, 5,8 S et 28 S assemblés dans le ribosome

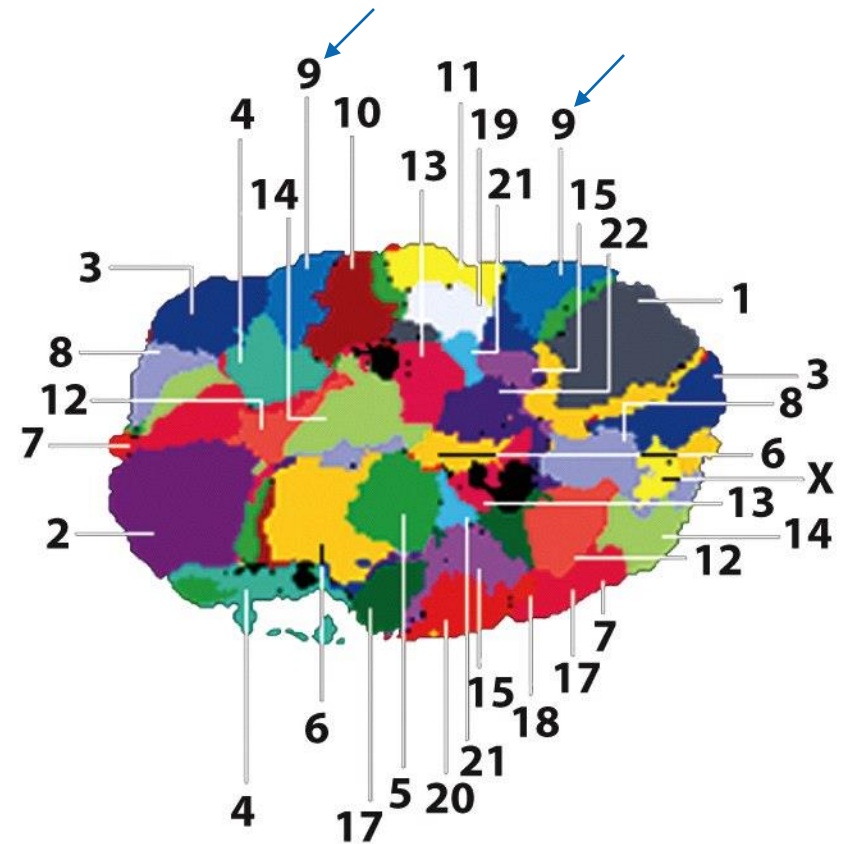
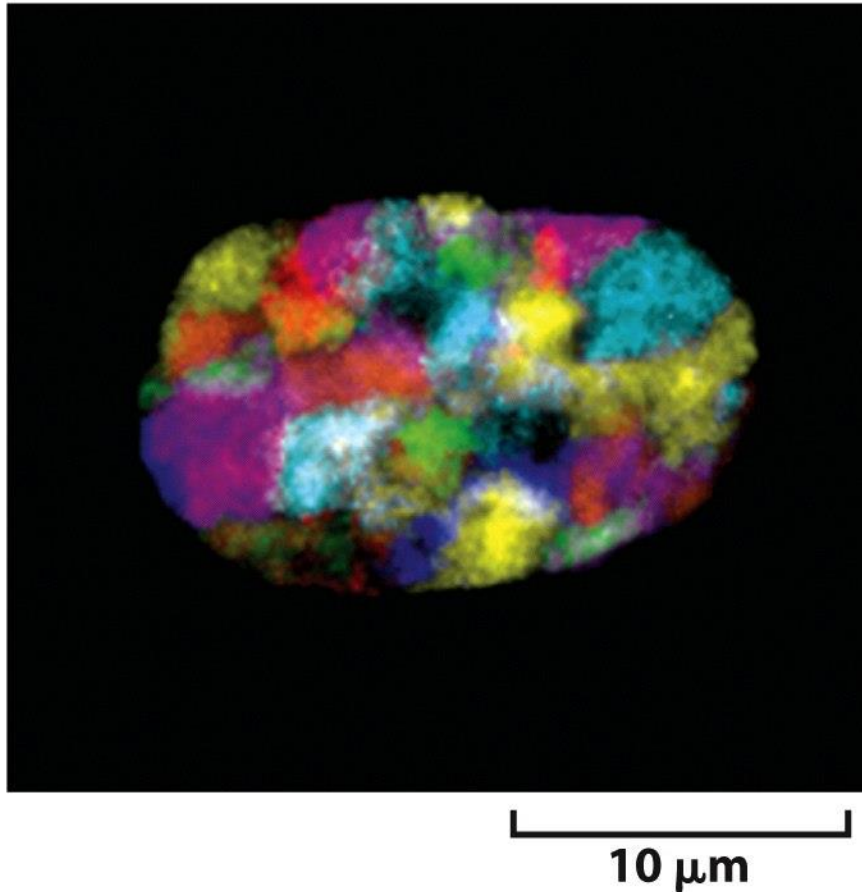
4-Fabrication des ribosomes dans le nucléole, grâce à des snoRNP et d'autres protéines (10 à 30 min pour les 40S et 30 à 60 min pour les 60 S)

5-Organisation des nucléoles en sous-compartiments du noyau

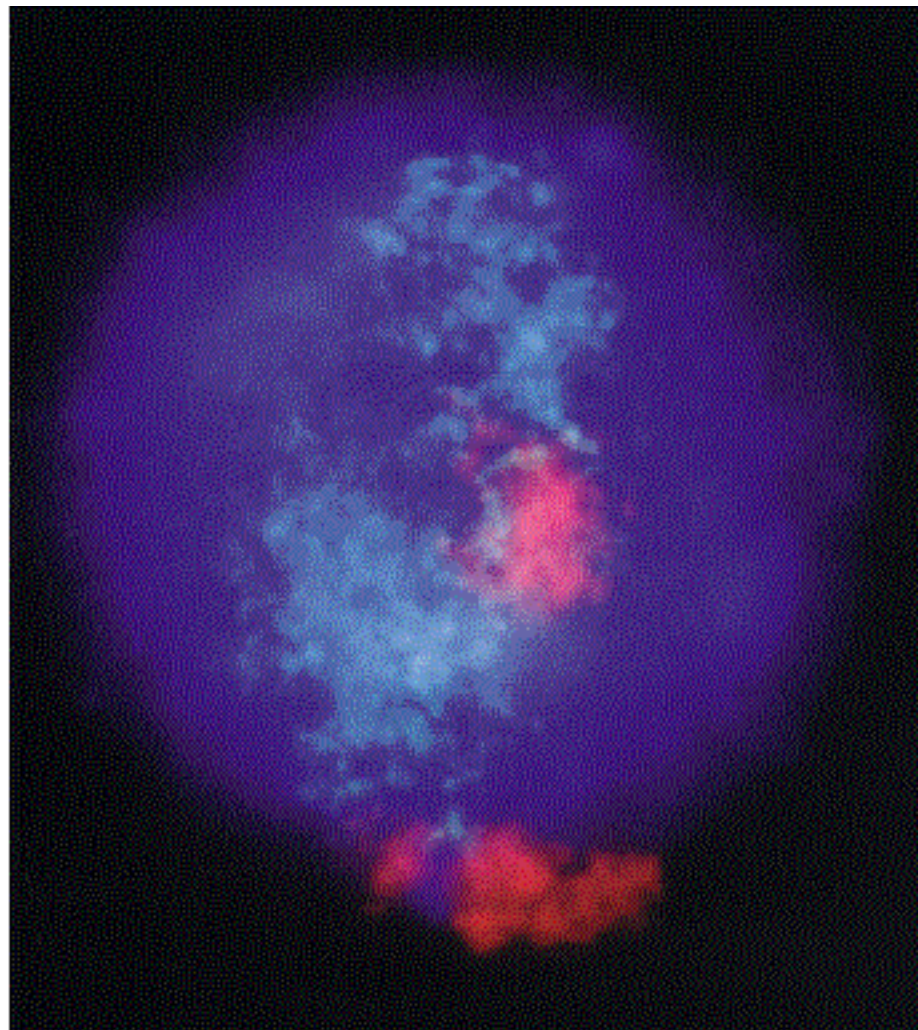
G-Conclusions

1-Territoires séparés occupés par les chromosomes individuels au cours de l'interphase

FISH = « Fluorescence in situ hybridization »



Visualisation simultanée des territoires occupés par les différents chromosomes dans le noyau en interphase d'une cellule de l' être humain



Chromosomes 18

Chromosomes 19

5 μ m

Peinture sélective de deux paires de chromosomes d'une cellule en interphase
(noyau d'un lymphocyte de l'être humain)

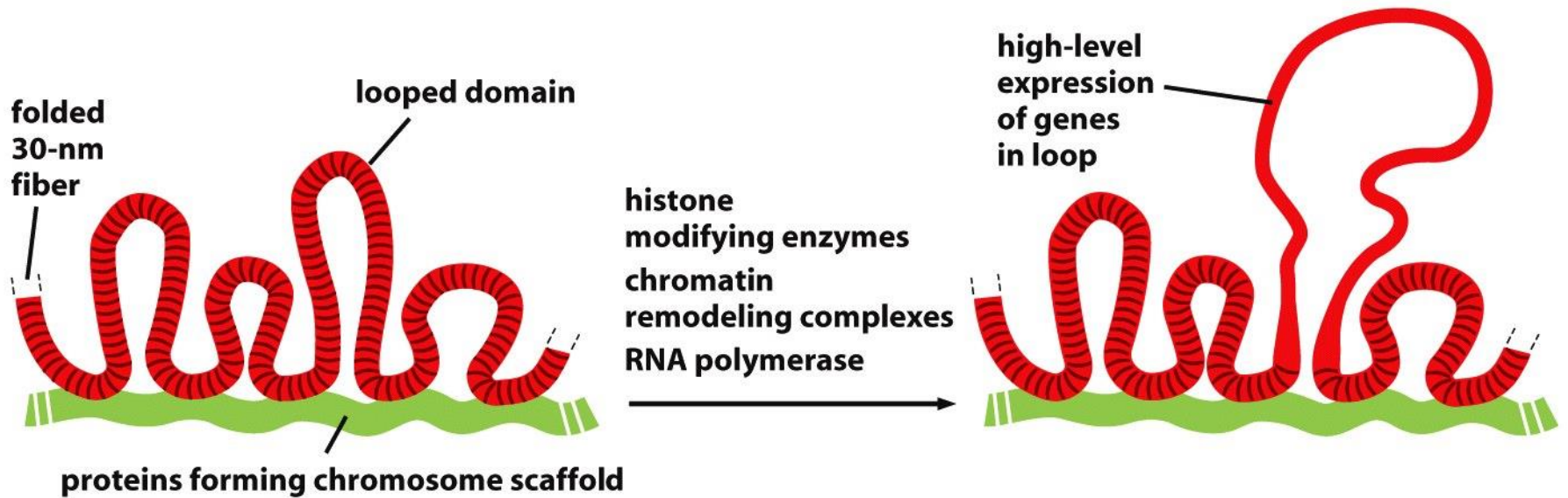
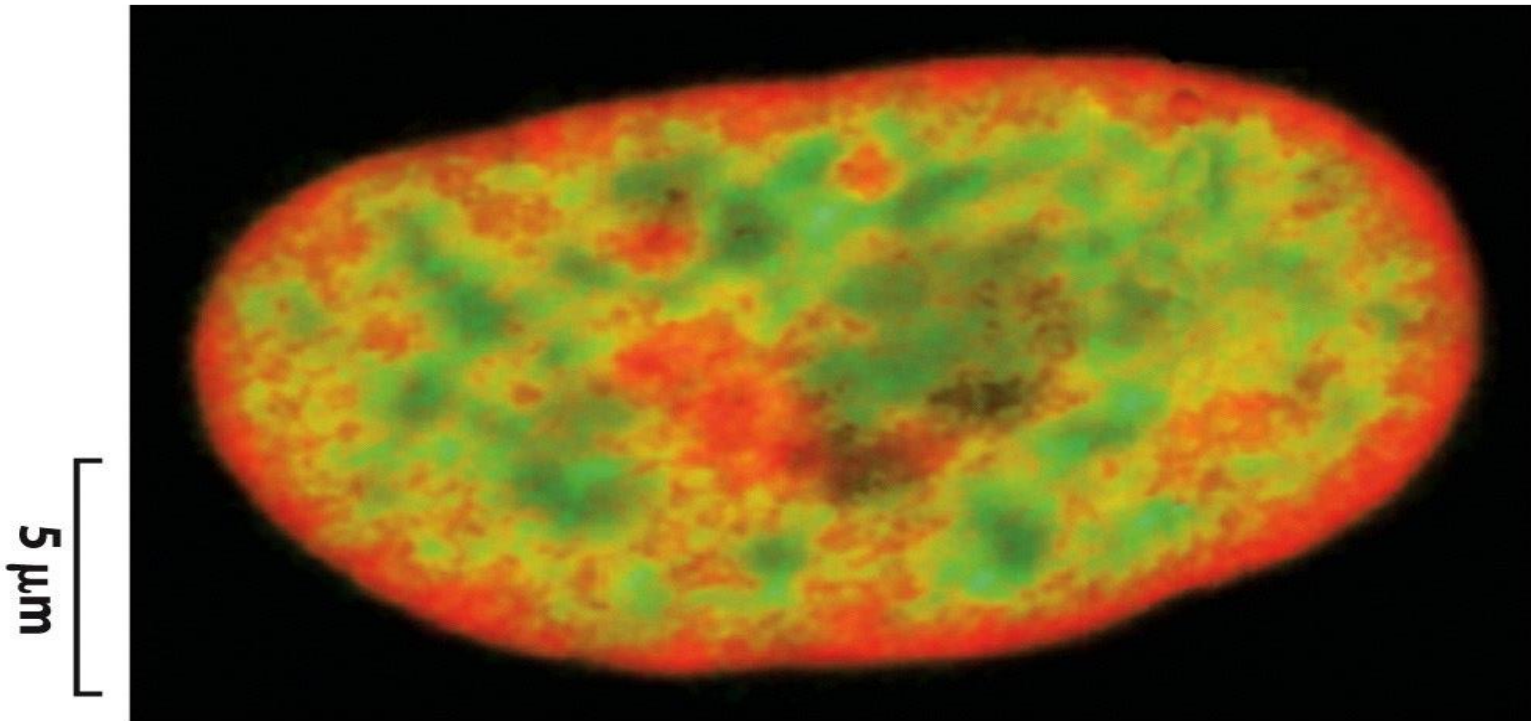
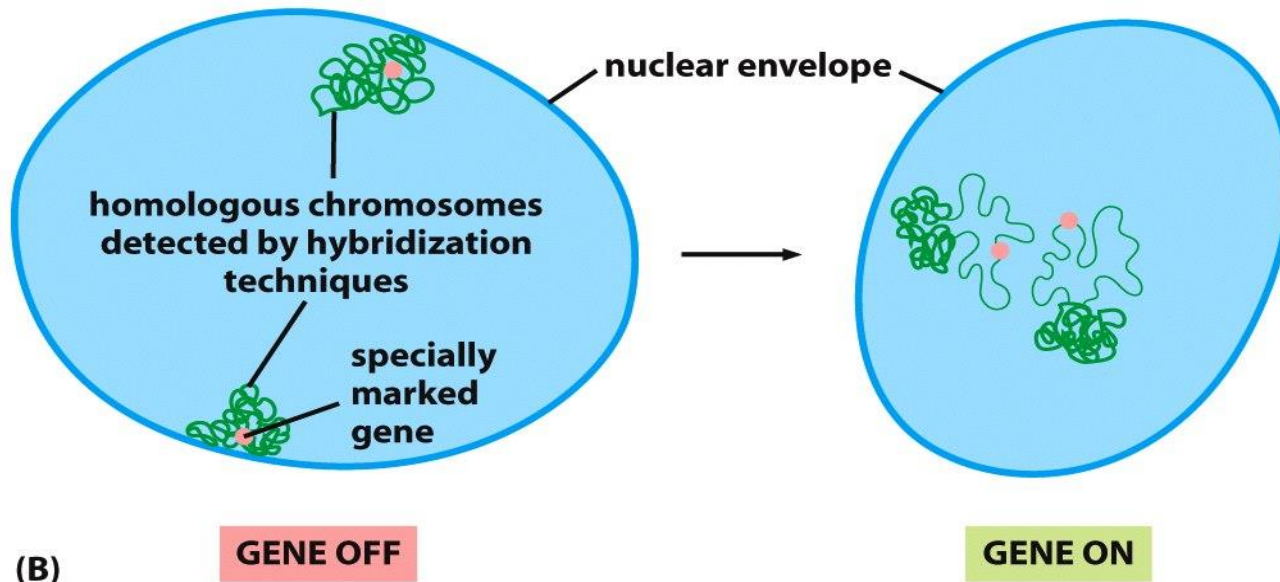
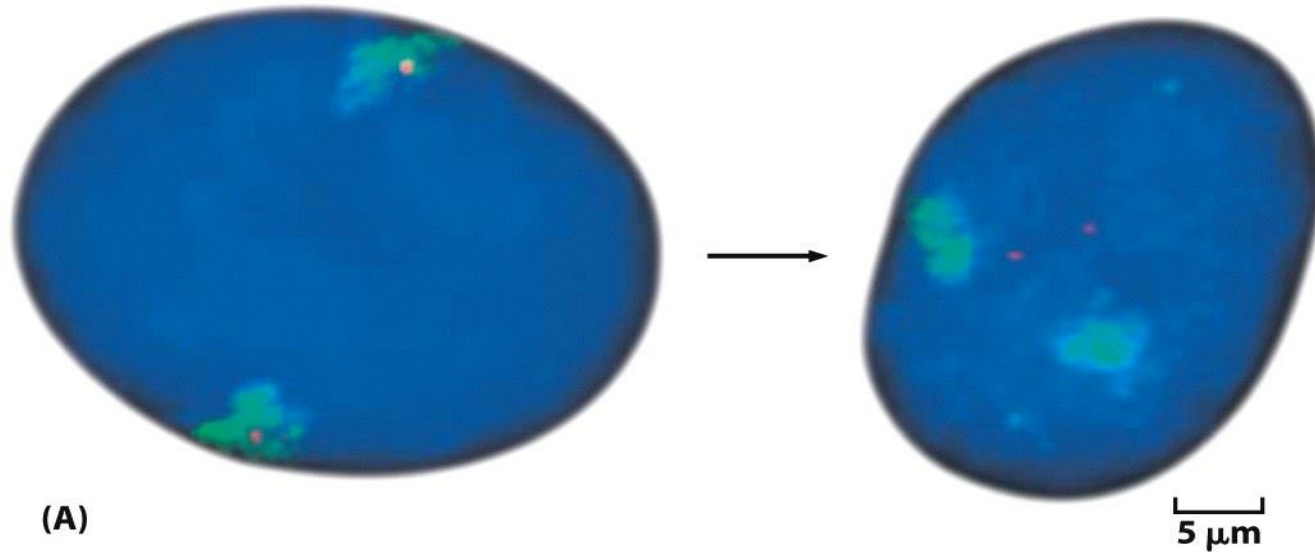


Figure 4-57 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

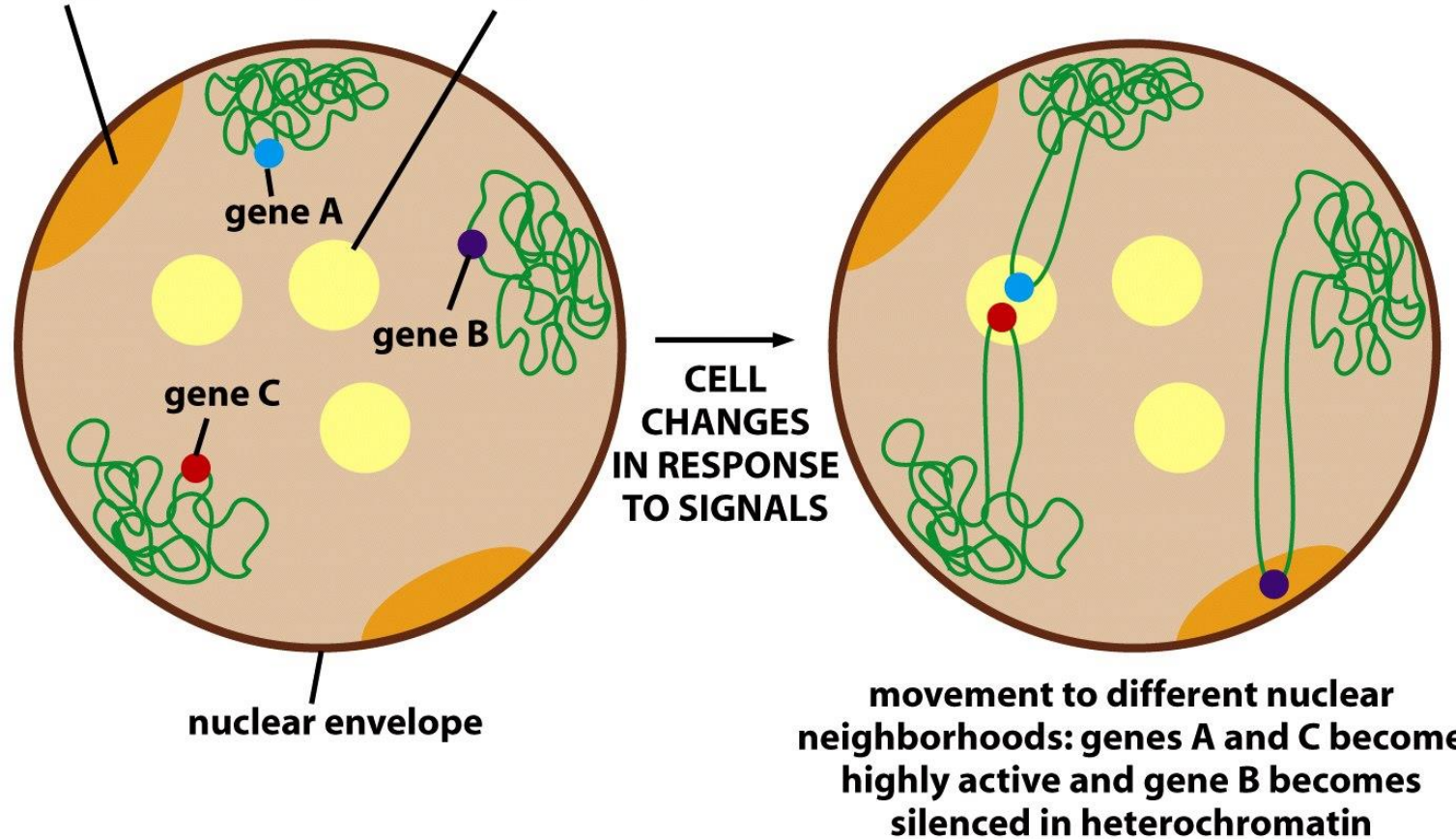
**La plupart des gènes actifs sont situés
à distance de l'enveloppe nucléaire**



De nombreux gènes se déplacent dans le Noyau lorsqu'ils sont activés



**nuclear neighborhood
for gene silencing** **nuclear neighborhood
for gene expression**



F-Synthèse et maturation des ARNr par l'ARN polymérase I (ARN 5 S exclu)

1-Organisation en tandem des gènes des ARNr

2-Synthèse d'un précurseur de 45 S par l'ARN pol I en 3 min

3-Du 45 S aux ARNr 18 S, 5,8 S et 28 S assemblés dans le ribosome

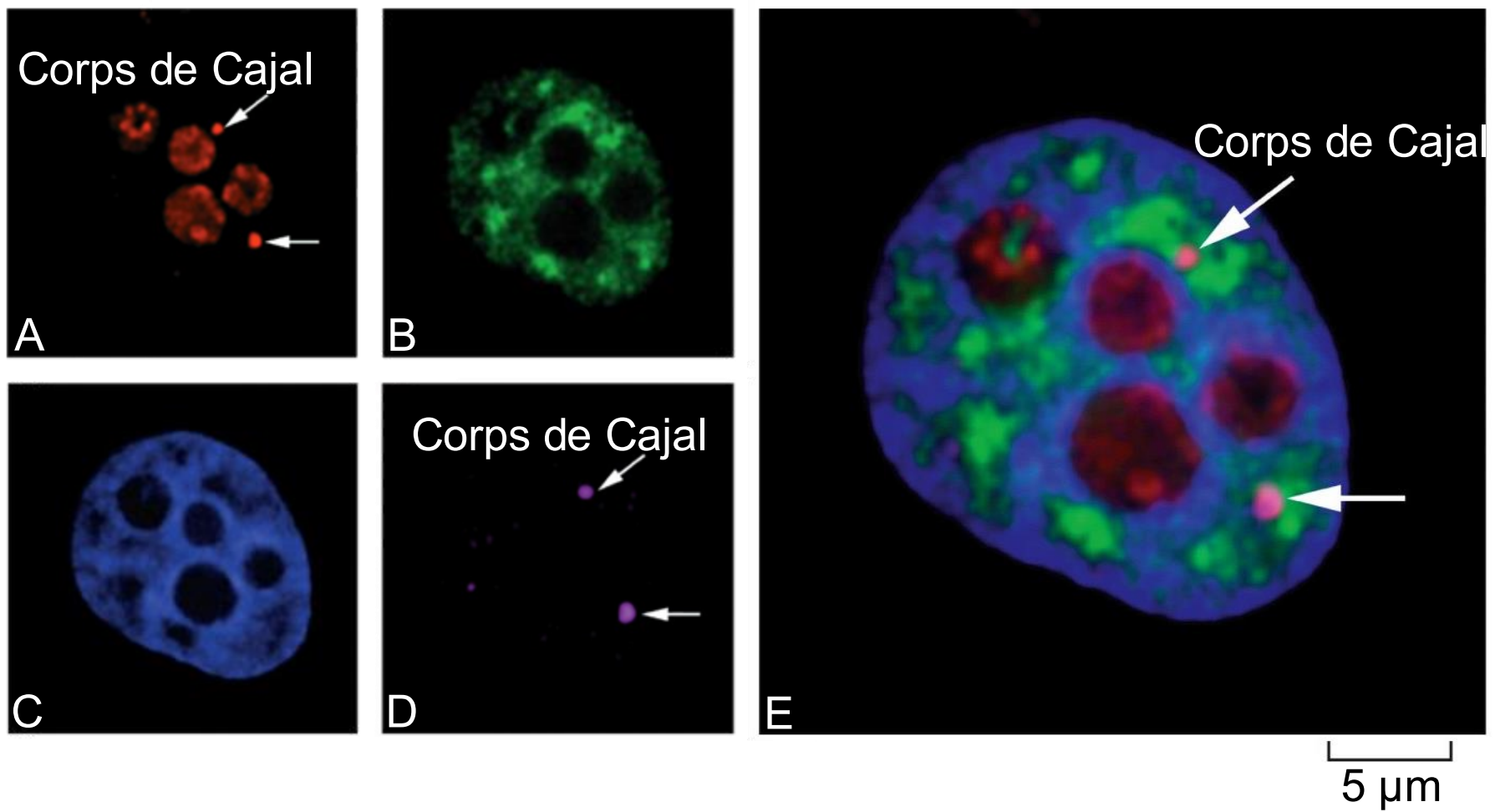
4-Fabrication des ribosomes dans le nucléole, grâce à des snoRNP et d'autres protéines (10 à 30 min pour les 40S et 30 à 60 min pour les 60 S)

5-Organisation des nucléoles en sous-compartiments du noyau

G-Conclusions

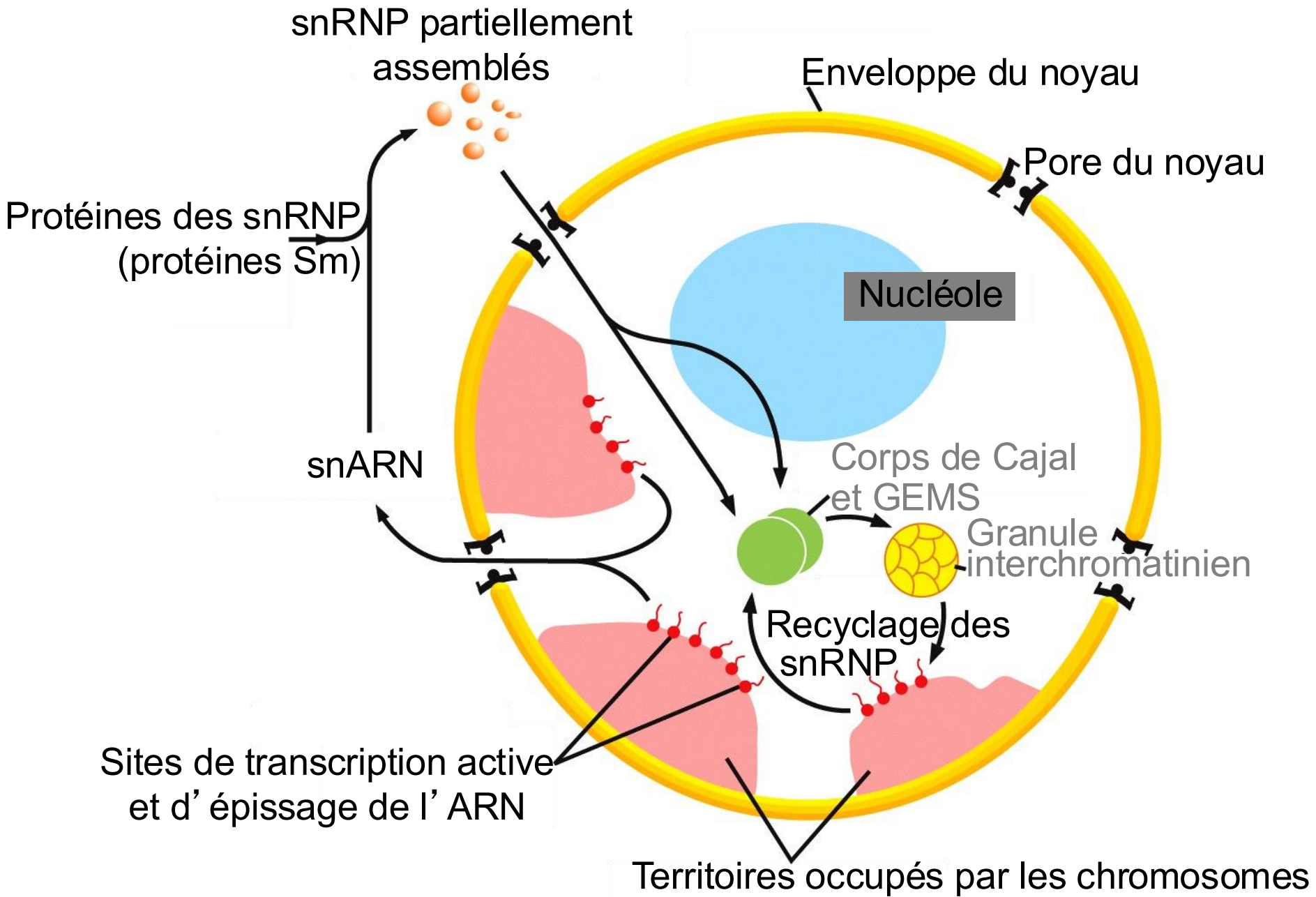
1-Territoires séparés occupés par les chromosomes individuels au cours de l'interphase

2-Structuration générale du noyau de la cellule en interphase



- A-Fibrillarine : protéine de nombreux snoRNP (nucléoles et corps de Cajal)
- B-Granules interchromatiniens (complexes d'épissage prêts à l'usage)
- C-Chromatine dans son ensemble
- D-Coïline présente dans les corps de Cajal
- E-Superposition des quatre images (image agrandie)

Visualisation de la chromatine et des corps nucléaires



Vue schématique des sous-structures du noyau

Les GEMS contiennent la protéine SMN (pour « **Survival of Motor Neurons ») qui est le produit d'expression du gène *SMN* (localisé en 5q13), responsable de l'amyotrophie spinale ou SMA (pour « **Spinal Muscular Atrophy »).****

La SMA est une maladie héréditaire autosomique récessive caractérisée par une dégénérescence des neurones de la corne antérieure motrice de la moelle épinière, qui conduit à une paralysie progressive et symétrique des membres et du tronc, associée à une atrophie des muscles. Elle touche un enfant à la naissance sur 6.000 ce qui en fait la deuxième maladie héréditaire létale la plus fréquente, après la mucoviscidose.

GEMS : « Gemini of Coiled bodies » ou « Gemini of Cajal bodies »
et

Corps de Cajal (décrits en 1906) : de fonction toujours imprécise,
probablement

- le site où les snARN et les snoARN subissent leurs modifications ultimes
- le site où ils sont remis dans la bonne conformation après usage.

Granules interchromatiniens : seraient des réserves de snRNP prêts à l'usage (20 à 50 par noyau de cellule de vertébré).

Sites de transcription et d'épissage de l'ARN : 2 à 3.000 par noyau de cellule de vertébré, dans des structures visibles au microscope électronique, appelées « perichromatin fibers » soit des fibres à la périphérie de la chromatine.

II-DU GÈNE À LA PROTÉINE

- L' **ADN** conserve l'information nécessaire à la synthèse des protéines
- L' **ARN** transporte les instructions contenues dans l'ADN
- Les **protéines** exercent la plupart des activités biologiques

Leur synthèse est au cœur de l'activité de la cellule

II-DU GÈNE À LA PROTÉINE

A-Principes premiers du code génétique

- Colinéarité entre le gène et la protéine

- Nécessité d'un ARNm

Trois sortes de molécules d'**ARN** participent à la synthèse des protéines, par des fonctions différentes mais coopératives.

ARN_m ou ARN messenger : transporte l'information génétique, transcrite de l'ADN, sous forme de nucléotides enchaînés qui détermine une séquence d'acides aminés.

ARN_t ou ARN de transfert : permet de déchiffrer le code.

ARN_r ou ARN ribosomique : possède des fonctions intrinsèques (interactions avec les ARN_m et formation de la liaison peptidique) et participe à la structure du ribosome au sein duquel se déroule la synthèse protéique.

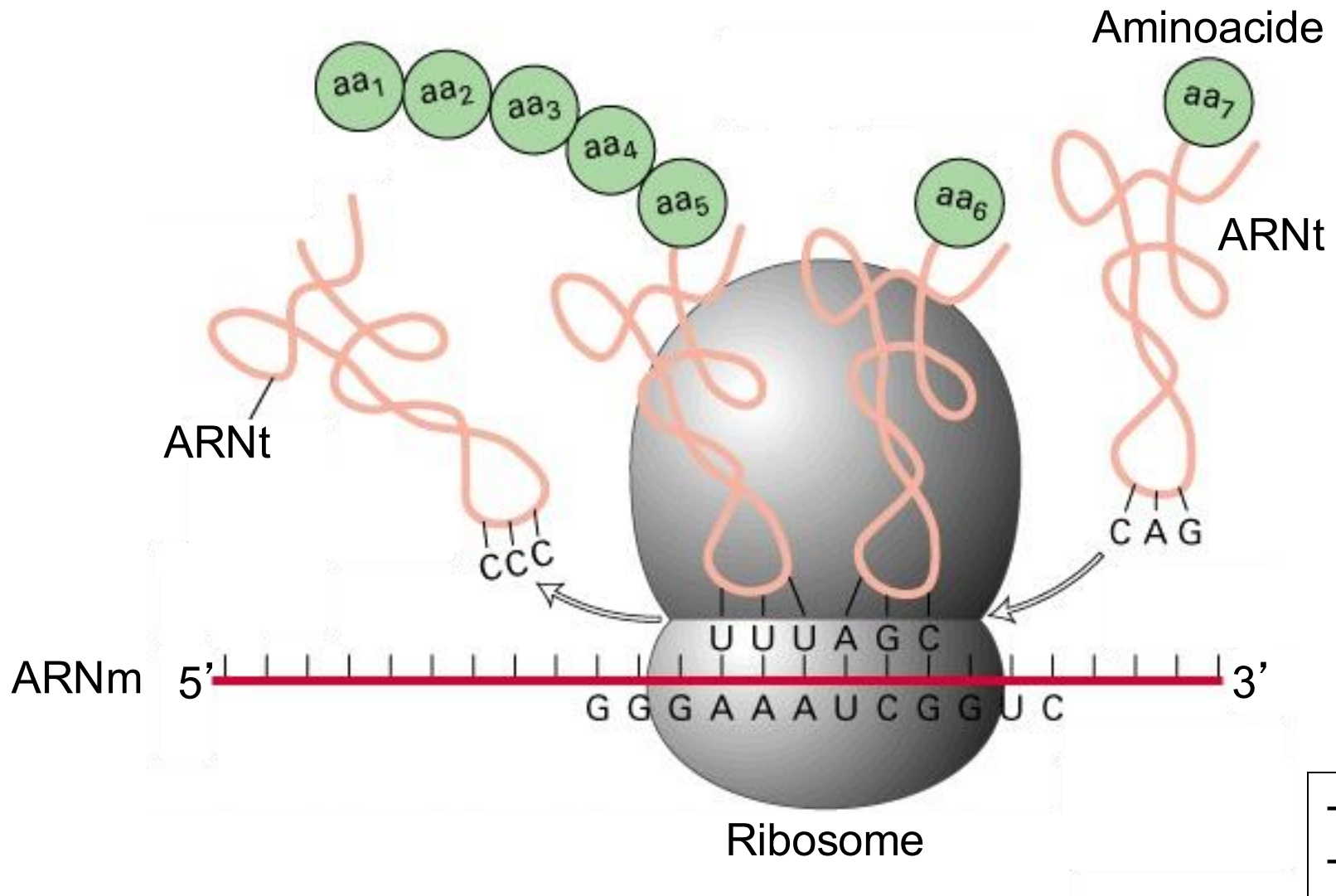
GCA	AGA						GGA		
GCC	AGG						GGC		AUA
GCG	CGA						GGG	CAC	AUC
GCU	CGC	GAC	AAC	UGC	GAA	CAA	GGU	CAU	AUU
	CGG	GAU	AAU	UGU	GAG	CAG			
	CGU								
Ala	Arg	Asp	Asn	Cys	Glu	Gln	Gly	His	Ile
A	R	D	N	C	E	Q	G	H	I

UUA					AGC				GUA	
UUG					AGU				GUC	UAA
CUA				CCA	UCA	ACA			GUG	UAG
CUC				CCC	UCC	ACC			GUG	UGA
CUG	AAA	AUG	UUC	CCG	UCG	ACG	UGG	UAC	GUU	
CUU	AAG		UUU	CCU	UCU	ACU		UAU		
Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val	stop
L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V	

Le code génétique

B-Traduction du message génétique

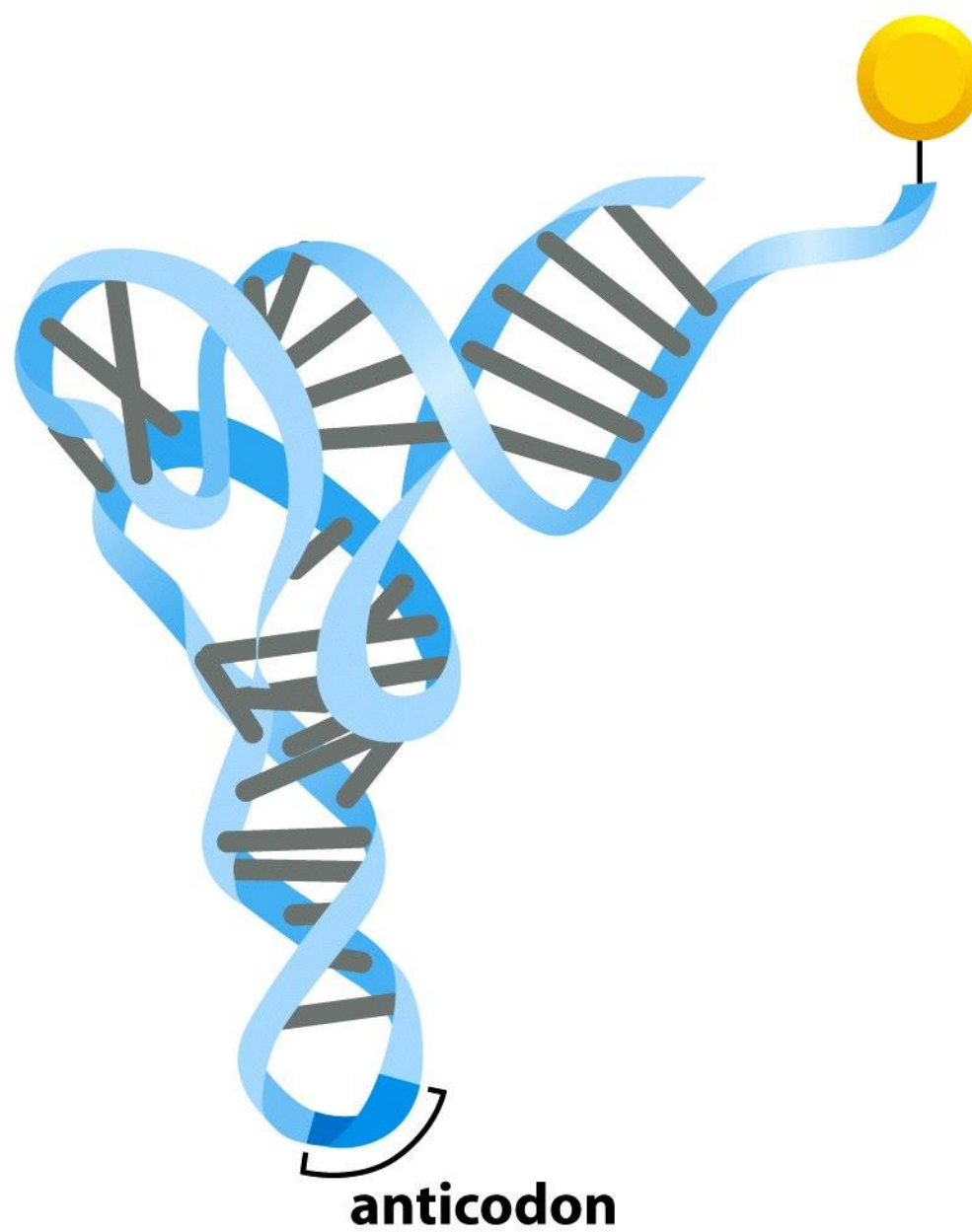
- Passer d'une succession de codons à un enchaînement d'acides aminés



Synthèse des protéines *in vitro*

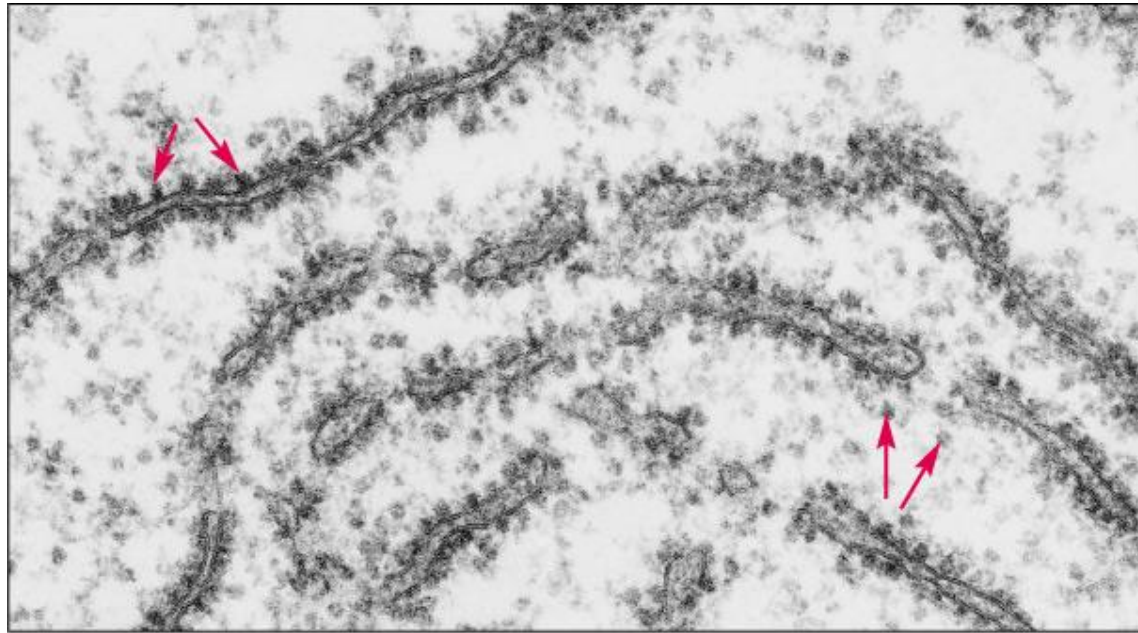
B-Traduction du message génétique

- Passer d'une succession de codons à un enchaînement d'acides aminés
- Rôle des ARNt dans la traduction



ARN de transfert associé à son aminoacide à l'extrémité 3'

-Localisation dans la cellule



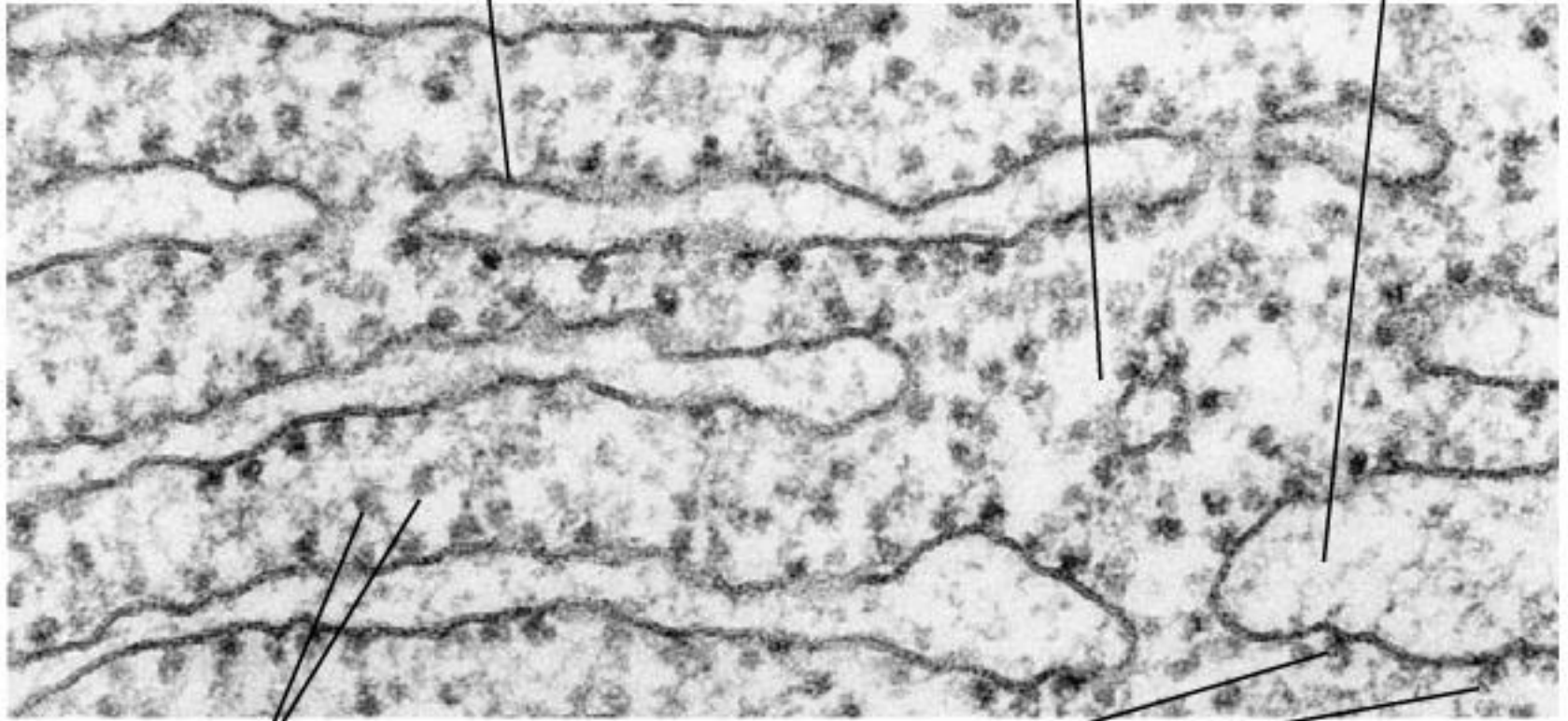
0,4 μm

Ribosomes libres et liés aux membranes du réticulum endoplasmique
dans le cytoplasme d'une cellule eucaryote

Membrane du
réticulum endoplasmique

Cytosol

Lumière du réticulum
endoplasmique



Ribosomes libres

Ribosomes liés
aux membranes du RE

0,5 μm

Ribosomes libres et liés aux membranes du réticulum endoplasmique
dans le cytoplasme d'une cellule eucaryote

Fin du chapitre 3